Aus der Universitätsklinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin — Klinikum Charlottenburg
— Abteilung für Innere Medizin —
(Ehem. Prof. Dr. Dr. K. H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE)

INZIDENZ SOWIE SEROLOGISCHE UND IMMUNOLOGISCHE BEFUNDE BEI HEPATITIS B UND HEPATITIS NON A, NON B BEI DIALYSEPATIENTEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Maria-Christina Schuricke geb. Schmidt
aus Berlin

1985

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin - Klinikum Charlottenburg
- Abteilung für Innere Medizin -
(Ehem. Prof. Dr. Dr. K. H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE)

INZIDENZ SOWIE SEROLOGISCHE UND IMMUNOLOGISCHE BEFUNDE BEI HEPATITIS B UND HEPATITIS NON A, NON B BEI DIALYSEPATIENTEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Maria-Christina Schuricke geb. Schmidt
aus Berlin

Referent : Prof. Dr. W. ARNOLD
Korreferent : Prof. Dr. G. M. GAHL

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 13.8.1985

Meinem Vater

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
	Abkürzungsverzeichnis	6
1	Einleitung	7
2	Material und Methoden	19
A	Patienten	19
B	Methoden	21
2.1	Serologische Untersuchungen	21
2.1.1	Ausschluß einer Hepatitis B	21
2.1.1.1	Virusserologie	21
2.1.1.2	Bestimmung der Hepatitis B-Virus-spezifischen DNA-Polymerase-Aktivität	22
2.1.2	Ausschluß einer Hepatitis A	22
2.1.2.1	Virusserologie	22
2.1.3	Ausschluß einer Cytomegalie, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektion	23
2.1.3.1	Virusserologie	23
2.1.4	Ausschluß von Autoimmunerkrankungen	23
2.1.4.1	Nachweis von Antikörpern gegen Zellkern-Antigen und von Antikörpern gegen Mitochondrien	23
2.1.4.2	Nachweis von Lebermembran-Autoantikörpern (LMA)	23
2.1.4.3	Bestimmung des Rheumafaktors	23
2.1.5	Nachweis eines Hepatitis non A, non B-assoziierten Antigens	24
2.1.5.1	"Solid phase"-Radioimmunassay zum Nachweis eines Hepatitis non A, non B-assoziierten Antigens	24

		Seite
2.1.5.2	Spezifitätskontrolle	24
2.2	Immunhistologische Methoden	25
2.2.1	Fluoreszenzkonjugate	25
2.2.2	Kryostatschnitte	25
2.2.3	Inkubation	25
2.2.4	Spezifitätskontrollen	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Patienten	26
3.1.1	Verteilung der Gesamtzahl der Dauerdialysepatienten auf die sechs in die Studie einbezogenen Dialysezentren	26
3.1.2	Verteilung der in die Untersuchung aufgenommenen Dialysepatienten auf die sechs Dialyseeinheiten	28
3.1.3	Transaminasen aller in die Studie aufgenommenen Patienten	31
3.2.	Serologische Untersuchungen	33
3.2.1	Nachweis bzw. Ausschluß einer Hepatitis B	33
3.2.1.1	Häufigkeit von HBsAg-positiven Patienten insgesamt und in den verschiedenen Dialysezentren	33
3.2.1.2	Häufigkeit von "lebergesunden" HBsAg-Trägern	35
3.2.1.3	Häufigkeit von "kranken" HBsAg-positiven Dialysepatienten	37
3.2.1.4	DNA-Polymerase bei HBsAg-positiven Dialysepatienten	38
3.2.1.5	Häufigkeit von Dialysepatienten mit nur anti-HBc als einzigem serologischen Hepatitis B-Virusmarker	40

		Seite
3.2.2	Nachweis bzw. Ausschluß einer Hepatitis A	41
3.2.2.1	Häufigkeit von Hepatitis A bei Dialysepatienten	41
3.2.3	Nachweis bzw. Ausschluß einer Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektion	43
3.2.3.1	Häufigkeit	43
3.2.4	Nachweis bzw. Ausschluß einer Autoimmunerkrankung	45
3.2.4.1	Häufigkeit	45
3.2.4.2	Bestimmung des Rheumafaktors	47
3.2.5	Serologischer Nachweis eines Hepatitis non A, non B-Virus-assoziierten Antigens	47
3.2.5.1	Häufigkeit und Verteilung auf die verschiedenen Dialysezentren	47
3.2.5.2	Doppelinfektion mit Hepatitis B-Virus und Hepatitis non A, non B-Virus	49
3.2.6	Übersicht der serologischen Marker	51
3.3	Immunhistologie	55
3.3.1	Nachweis von HBsAg, HBcAg, HBeAg und IgG an Leberbiopsien von Dialysepatienten	55
3.3.2	Nachweis von HAVAg in Leberbiopsien von Dialysepatienten	56
4	Diskussion	59
5	Zusammenfassung	83
6	Literatur	86

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMA	antimitochondrialer Antikörper
ANA/ANF	antinukleärer Antikörper/Faktor
anti-HAV	Hepatitis A-Virus-Antikörper
anti-HBc	Hepatitis B core-Antikörper
anti-HBe	Hepatitis B e-Antikörper
anti-HBs	Hepatitis B surface-Antikörper
CAH	chronisch aktive Hepatitis
CPH	chronisch persistierende Hepatitis
DNA-P	Desoxyribonukleinsäure-Polymerase
ELISA	encyme linked immunoassay
FITC	Fluoreszeinisothiocyanat
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAVAg	Hepatitis A-Virus-Antigen
HBcAg	Hepatitis B core-Antigen
HBeAg	Hepatitis B e-Antigen
HBIG	Hepatitis B Hyperimmunglobulin
HBsAg	Hepatitis B surface-Antigen
HBV-Marker	Hepatitis B-Virus-Marker
IgA	Immunglobulin A-Fraktion
IgG	Immunglobulin G-Fraktion
IgM	Immunglobulin M-Fraktion
KBR	Komplementbindungsreaktion
LMA	Lebermembran-Autoantikörper
NANB-V-assoz.Ag	non A, non B-Virus-assoziiertes Antigen
non A, non BcAg	non A, non B core-Antigen
PBS	phosphate buffered saline = phosphatgepufferte Kochsalzlösung
P/N-Werte	Positive/Negative-Werte
RF	Rheumafaktor
RIA	Radioimmunoassay
SIG	Standardimmunglobulin

1 EINLEITUNG

Nachdem man für die Hepatitis A und die Hepatitis B sensible serologische Nachweismethoden gefunden hatte, stellte man fest, daß daneben mindestens eine weitere Form der Virushepatitis existieren mußte. Sie bekam die Bezeichnung Hepatitis non A, non B oder Hepatitis C oder posttransfusionelle Hepatitis, da sie erstmalig nach Bluttransfusionen beobachtet wurde (ALTER et al. 1975; DIENSTAG et al. 1977; FEINSTONE et al. 1975; PRINCE et al. 1974).

Da bisher keine empfindlichen Nachweismethoden für die Hepatitis non A, non B zur Verfügung standen, konnte die Diagnose nur durch Ausschluß von einer Hepatitis A und Hepatitis B, einer Begleithepatitis im Rahmen anderer viraler Infektionen wie Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektionen sowie einer durch Autoimmunmechanismen ausgelösten Hepatitis gestellt werden (ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press; BERG et al. 1980; BÜHLER et al. 1980; DIENSTAG et al. 1977a; FEINSTONE et al. 1975; HOOFNAGLE et al. 1977; IWARSON et al. 1979; MEYERS et al. 1977; PURCELL et al. 1971; VILLAREJOS et al. 1975). Die heute gewählte Bezeichnung Hepatitis non A, non B bringt zum Ausdruck, daß sich die Diagnose vor allem auf den Ausschluß einer Hepatitis A und B stützt.

Das Hepatitis A-Virus ist ein 27 nm großes hüllenloses Virus, das zur Picornavirusgruppe gehört und wahrscheinlich zu der Gruppe der Enteroviren gezählt werden kann (FRÖSNER u. DEINHARDT 1978; DEINHARDT u. FRÖSNER 1978; SIEGL u. FRÖSNER 1978). Die Nucleinsäure des Hepatitis A-Virus ist als eine einzelsträngige RNA identifiziert worden.

Grundlage der immunologischen Nachweismethoden für die Hepatitis A ist das Hepatitis A-Virus-Antigen, gegen das im infizierten Menschen beziehungsweise Schimpansen oder Krallenaffen als experimentelle Wirte (DEINHARDT 1976) virusneutralisierende Antikörper der IgM-, IgA- und IgG-Klasse (anti-HAV) gebildet werden (FRÖSNER 1977; LOCARNINI 1977). Der Nachweis von anti-HAV-IgM im Serum ist mittels eines Radioimmunassays (RIA) möglich.

Das Hepatitis A-Virus wird fäkal-oral übertragen und spielt als Erreger der Transfusionshepatitis praktisch keine Rolle (FRÖSNER u. DEINHARDT 1978; DEINHARDT u. FRÖSNER 1978).

Das Hepatitis B-Virus ist im Vergleich zum Hepatitis A-Virus wesentlich komplexer aufgebaut (THOMSSEN et al. 1978). Seine Übertragung ist auf Schimpansen und Krallenaffen möglich. Es hat einen Durchmesser von 42 nm und besteht aus einem Kern (core) und einer Hülle (surface). Sein morphologisches Korrelat ist das Dane-Partikel, welches 1970 von DANE und Mitarbeitern beschrieben wurde. Außerdem findet man 20 bis 22 nm große sphärische Partikel und ebenso große Filamente aus Hüllmaterial des Virus, die von infizierten Hepatozyten exzessiv gebildet werden. Auf der Oberfläche dieser Partikel sowie in der äußeren Hülle der Dane-Partikel ist ein Hepatitis B-virusspezifisches Antigen, das Hepatitis B-Oberflächen-Antigen oder surface-Antigen (HBsAg) lokalisiert. Der Viruskern enthält ein weiteres Antigen, das Hepatitis B-Kern-Antigen oder core-Antigen (HBcAg). Im Inneren des Kerns lassen sich eine zirkuläre, doppelsträngige DNA und eine Hepatitis B-virusspezifische DNA-Polymerase nachweisen. Die Bedeutung des HBeAg, das 1972 von MAGNIUS und Mitarbeitern beschrieben wurde, ist noch nicht geklärt. Wahrscheinlich ist es ein vom Virus kodiertes Struk-

turantigen im Inneren des Viruskerns (TAKAHASHI et al. 1979). Das HBeAg korreliert mit dem Vorhandensein von Dane-Partikeln. Das HBsAg und das HBeAg lassen sich sowohl im Serum als auch im Lebergewebe immunologisch nachweisen, HBcAg ist immunhistologisch in infizierten Leberzellkernen und in maskierter Form im Serum nachweisbar. Beim HBsAg und HBeAg existieren außerdem verschiedene Subtypen, die jedoch klinisch von wenig Interesse sind. Gegen das HBsAg, das HBcAg und das HBeAg werden im infizierten Menschen Antikörper gebildet, nämlich anti-HBs, anti-HBc und anti-HBe, die jeweils im Serum immunologisch nachweisbar sind. Dabei ist anti-HBs der einzige protektive Antikörper.

Durch immunologischen Nachweis von anti-HAV beziehungsweise HBsAg, HBeAg und der Antikörper anti-HBs, anti-HBc und anti-HBe konnte man zwischen zwei akuten Virushepatitiden differenzieren und die klinischen Verläufe, wie akute Krankheitsphasen und Übergänge in chronische Hepatitiden, charakterisieren: Der klinische Verlauf der Hepatitis A ist meist gutartig, letale und protrahierte Verläufe sind selten, der Übergang in eine chronische Hepatitis wurde bisher kaum beobachtet (MÜLLER et al. 1978). Dagegen gehen 5 bis 10 % der akuten Hepatitis B in einen chronischen Verlauf über (BRYAN 1980). Dabei zeigen sich klinisch unterschiedliche Verlaufsformen, nämlich "gesunde" HBsAg -Träger und Patienten mit Zeichen einer chronisch aktiven (CAH) beziehungsweise chronisch persistierenden (CPH) HBsAg-positiven Hepatitis (THOMSSEN et al. 1978). Auch bei der meist anikterisch verlaufenden Hepatitis non A, non B gibt es Viruspersistenzen und somit chronische Verlaufsformen, die meist milde Formen beziehungsweise einen asymptomatischen Verlauf zeigen. Es gibt jedoch auch Fälle mit rascher Progredienz zur chronisch aktiven Hepatitis und sogar zur Leberzirrhose (ARNOLD et al. 1983; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press). Verglichen mit der Hepatitis B besteht sogar eine größere Tendenz

zum Übergang in eine chronische Hepatitis (ARNOLD et al. 1983; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press; COURSAGET et al. 1978; HOOFNAGLE et al. 1977; IWARSON et al. 1979; KNODELL et al. 1977; KORETZ et al. 1980). HOOFNAGLE fand in 33 % , KNODELL in 25 % der Fälle einen chronischen Verlauf, IWARSON konnte in 14 % eine chronische Hepatitis beobachten, RAKELA fand sogarfand sogar in bis zu 40 % chronische Verlaufsformen (RAKELA et al. 1979). In Berlin wurde in über 60 % über chronische Verläufe berichtet (ARNOLD et al. 1983). In verschiedenen Studien wurde die Häufigkeit chronischer Verläufe mit 25 bis maximal 78 % angegeben (ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press).

Bevor man durch Untersuchung aller Blutspender auf HBsAg Hepatitis B-Virus-Träger aus den Blutspenderkollektiven weitgehend ausschließen konnte, spielte die Hepatitis B als Posttransfusionshepatitis eine wesentliche Rolle (SUGG et al. 1980). Heute können durch sensible Nachweismethoden HBsAg-positive Blutspender ausgeschlossen werden. So konnte die Übertragung einer Hepatitis B durch Blut und Blutprodukte sehr weitgehend eliminiert werden. Ca. 10 % der Posttransfusionshepatitiden können heute einer Hepatitis B zugeordnet werden (BRYAN 1980).

Seither stellt die Hepatitis non A, non B die häufigste Form der Posttransfusionshepatitiden dar. 84 bis 95 % der Posttransfusionshepatitiden sind Hepatitiden non A, non B (ARNOLD 1983; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press; BRYAN 1980), in den USA waren es schon 1975 89 % (ALTER et al. 1975). Ähnliche Ergebnisse fand man auch in Japan (TATEDA et al. 1979) : Ca. 80 % der Posttransfusionshepatitiden erwiesen sich als Hepatitiden der Gruppe non A, non B, nachdem das HBsAg-Screening von Spenderblut eingeführt worden war. Auch in Europa ergaben

sich vergleichbare Ergebnisse : Über 90 beziehungsweise 78 % der Posttransfusionshepatitiden gehörten in die Gruppe der Hepatitis non A, non B (LEHMANN und SCHLAAK 1979; SUGG et al. 1980). In Berlin waren 1981 87,1 % der Posttransfusionshepatitiden der Gruppe der Hepatitis non A, non B zugehörig (ARNOLD et al. 1983). Dabei ist die Häufigkeit der Hepatitis non A, non B als Posttransfusionshepatitis angestiegen (TATEDA et al. 1979), zwischen 1971 und 1975 war die Häufigkeit unter 20 %, seit 1976 stieg der Anteil der Hepatitis non A, non B auf über 90 % (LEHMANN und SCHLAAK 1979). In den Niederlanden bekamen 15 von 380 Patienten, die HBsAg-negatives Blut erhalten hatten, eine Posttransfusionshepatitis. Bei 13 Patienten konnte mittels Ausschlußdiagnostik eine Hepatitis non A, non B festgestellt werden (KATCHAKI et al. 1981). Bemerkenswert ist, daß trotz Einführung eines HBsAg-Screenings von Spenderblut die Gesamtzahl von Posttransfusionshepatitiden nicht wesentlich abgenommen hat, sondern daß sich lediglich das Verhältnis Hepatitis B zu Hepatitis non A, non B zu Lasten der Hepatitis non A, non B verschoben hat (TATEDA et al. 1979). Sporadische Fälle von Hepatitis non A, non B wurden in 16 bis 50 % erwähnt, in Berlin waren es 1981 16 % (ARNOLD et al. 1983; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press).

Aufgrund von epidemiologischen Ergebnissen und erfolgreichen Übertragungsversuchen auf Schimpansen und freiwillige Versuchspersonen sowie gehäuftem Vorkommen bei Drogenabhängigen scheint festzustehen, daß die Hepatitis non A, non B vorwiegend parenteral, durch Blut oder Blutprodukte, übertragen wird (ARNOLD et al. 1983; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press; ALTER et al. 1975; BRYAN 1980; DIENSTAG et al. 1977 a und b und 1978; MEYERS et al. 1977; PRINCE et al. 1974; TATEDA et al. 1979; VILLAREJOS et al. 1975; WYKE et al. 1979). Dadurch läßt sich auch das gehäufte Vorkommen bei Drogenabhängigen, in Dia-

lyseeinheiten und bei Hämophiliepatienten erklären (AVRAM et al. 1979; BÜHLER et al. 1980; COREY et al. 1975; COURSAGET et al. 1978; DEANE 1981; GALBRAITH et al. 1975 und 1979).

Neben dieser Komplikationsgefahr für Dauerdialysepatienten zählen auch andere Infektionen zu den häufigsten Dialysekomplikationen und stellen somit wegen der damit verbundenen hohen Mortalität ein wesentliches Problem für Dialysepatienten dar. 19 % der Dauerdialysepatienten versterben an einer Infektion (BRYNGER et al. 1980; DOBBELSTEIN 1975). Diese Tatsache ist durch eine urämisch bedingte Herabsetzung der immunologischen Abwehrlage begründet (SCHMIDT,P. 1977). Dauerdialysepatienten leiden an einer sekundären Immunsuppression des zellulären und humoralen Systems (DOBBELSTEIN 1975) und sind dadurch leichter für chronische Virusinfektionen anfällig : Pathogenetisch kommen verschiedene Gesichtspunkte in Betracht und zwar eine - jedoch fragliche - Lymphopenie und Thymusatrophie, toxische Serumfaktoren (REIS et al. 1975) sowie Stoffwechseldefekte der Lymphozyten, die sich in einer mangelnden Funktionsfähigkeit und Proliferationsrate auswirken. Dies wird deutlich an der signifikant schwächeren Stimulierbarkeit der Lymphozyten urämischer Patienten (MADL et al. 1971).
Für den zellulären Immundefekt muß man eine T-Zell-Schädigung verantwortlich machen (REIS et al. 1975).
Als klinischer Hinweis auf eine Störung des humoralen Immunsystems dient die Häufigkeit von Virushepatitiden bei Dialysepatienten (THIELER 1979). Der humorale Immundefekt ist durch eine Erniedrigung sowohl der IgM-Fraktion der Immunglobuline als auch der Komplementfraktion charakterisiert (SCHEURLEN et al. 1969).

Nach Angaben verschiedener Autoren spielt die Hepatitis A in Dialysezentren nur eine sehr geringe Rolle (JÜNGE 1976; SZMUNESS et al. 1977). Die Hepatitis B stellt jedoch noch immer

ein großes Problem dar (COREY et al. 1975; DEANE et al. 1981; GMELIN et al. 1980; SZMUNESS et al. 1974). Es wurde berichtet, daß 86 % der Zentrumsdialysepatienten und 45 % der Heimdialysepatienten Hepatitis B-Virusmarker aufwiesen. Nach fünf Jahren Dialysebehandlung stieg die Häufigkeit der Zentrumspatienten mit Hepatitis B-Virusmarkern kontinuierlich auf 100 % an (GMELIN et al. 1980).

Wie bereits oben erwähnt, spielt jedoch die Hepatitis non A, non B mit zunehmender Häufigkeit eine große Rolle in Dialysezentren (AVRAM et al. 1979; DEANE et al. 1981; GALBRAITH et al. 1975 und 1979). Diese Problematik bildete die Grundlage dieser Arbeit.

Aufgrund von klinischen und epidemiologischen Daten steht fest, daß die Gruppe der Hepatitiden non A, non B heterogen ist. Wahrscheinlich existieren mindestens zwei bis drei verschiedene Hepatitis non A, non B-Viren, die unterschiedliche Antigene besitzen und nach einer Infektion keine Kreuzimmunität hinterlassen (ARNOLD et al. 1983; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press; HOLLINGER et al. 1980; MOSLEY et al. 1975; SHIMIZU et al. 1979; TATEDA et al. 1979).

Über die Inkubationszeit der Hepatitis non A, non B finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben:
Es wurden Schwankungen von 2 bis 26 Wochen angegeben (ARNOLD et al. 1983; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press; ALTER et al. 1975; BERG et al. 1980; COURSAGET et al. 1978; FEINSTONE et al. 1975; HOOFNAGLE et al. 1977; MEYERS et al. 1977; MOSLEY et al. 1975; PRINCE et al. 1974; TABOR et al. 1978). Meist trat jedoch 5 bis 10 Wochen nach beispielsweise einer Transfusion eine Hepatitis auf. MOSLEY und Mitarbeiter

konnten 1977 bei drei Patienten drei bis vier aufeinanderfolgende Episoden einer akuten Virushepatitis mit unterschiedlichen Inkubationszeiten beobachten und dabei serologisch zwei Attacken einer Hepatitis non A, non B durch Ausschlußdiagnose abgrenzen. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei Inokulationsversuchen an Schimpansen gewonnen (ALTER et al. 1978; HOLLINGER et al. 1980; TABOR et al. 1978; WYKE et al. 1979). Auch SHIRACHI (SHIRACHI et al. 1978) faßte die unterschiedlichen Inkubationszeiten beim Menschen als Zeichen für die Existenz verschiedener Hepatitis non A, non B-Viren auf. Neben den bereits erwähnten Hinweisen, wie Mehrfachinfektionen und tierexperimentelle Beobachtungen, sprechen auch unterschiedliche Form und Dauer von Transaminasenerhöhungen dafür, daß es mehr als nur ein Hepatitis non A, non B-Virus geben muß (BERG et al. 1980; BÜHLER et al. 1980). Die meisten Fälle entsprechen dem Typ der "rekurrierenden" Hepatitis mit oft sehr raschem Wechsel zwischen stark erhöhten und fast normalen Transaminasenwerten innerhalb weniger Tage (ARNOLD et al. 1983; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press).

Für den Verlauf sollen Inkubationszeit und Verlauf und Höhe der Transaminasen von prognostischer Bedeutung sein (SHIRACHI et al. 1978) : So sollen die mit langer Inkubationszeit einhergehenden Posttransfusionshepatitiden vom Typ der Hepatitis non A, non B häufiger in ein chronisches Stadium übergehen als die mit kurzer Inkubationszeit, biphasischen Transaminasenverläufen scheint häufiger ein chronisches Stadium zu folgen als monophasischen (BERG et al. 1980). Hierbei handelt es sich jedoch um wenig aussagekräftige Daten, die von anderen Autoren bezweifelt werden. Offensichtlich existieren bei der Hepatitis non A, non B auch chronische Virusträger wie bei der Hepatitis B (ALTER et al. 1978; HOLLINGER et al. 1978).

Mittels Inokulationsversuchen von menschlichen Seren, die von Patienten mit chronischer Hepatitis non A, non B stammten, auf Freiwillige (DIENSTAG et al. 1978; HOOFNAGLE et al. 1977) und auf Schimpansen (ALTER et al. 1978; DIENSTAG et al. 1979; HOLLINGER et al. 1978 und 1980; PRINCE et al. 1978; SHIMIZU et al. 1979; TABOR et al. 1978; WYKE et al. 1979) konnte ein übertragbares, infektiöses Agens nachgewiesen werden.

TABOR (TABOR et al. 1978), SHIMIZU (SHIMIZU et al. 1979) und andere Arbeitsgruppen konnten elektronenmikroskopisch in Lebergewebe von Schimpansen und Menschen verschiedene intrazelluläre virusähnliche Partikel nachweisen, die jedoch in Morphologie und Größe sehr unterschiedlich waren. Heute weiß man, daß es sich hierbei jedoch nicht um Virusmaterial handelt, sondern um sehr unspezifische Veränderungen, die bei vielen anderen Erkrankungen - auch nicht-viralen - vorkommen (ARNOLD et al. 1983; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press).

Da bisher geeignete serologische Tests zum Nachweis eines Hepatitis non A, non B-assoziierten Antigens beziehungsweise Antikörpers fehlten, lag die Hauptschwierigkeit in der Diagnosestellung einer Hepatitis non A, non B. Es blieb daher bisher nur eine Ausschlußdiagnostik. Das Fehlen serologischer Tests liegt zum Teil an einer anscheinend sehr schwachen humoralen Immunantwort gegen Hepatitis non A, non B-assoziierte Antigene, so daß nur niedrige Antikörpertiter in Rekonvaleszentenseren zu finden sind. Zum Andren wird ein Antigen- beziehungsweise Antikörpernachweis durch die Heterogenität der Hepatitis non A, non B-Viren erschwert, da die Tests eventuell in immunologisch nicht kompatiblen Antigen-Antikörper-Systemen durchgeführt werden und Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Hepatitis non A, non B-Viren nicht angenommen werden.

Inzwischen ist jedoch über präzipitierende Antigen-Antikörper-Systeme bei Hepatitis non A, non B berichtet worden (ARNOLD et al. 1979; DIENSTAG et al. 1979; KABIRI et al. 1979; PRINCE et al. 1978; SHIRACHI et al. 1978; TABOR et al. 1979; VITVITSKI et al. 1979).
Verschiedene Methoden wurden zum Nachweis eines Hepatitis non A, non B-Antigen-Antikörper-Systems verwandt:

- Immundiffusion (SHIRACHI et al. 1978; TABOR et al. 1979; TREPO et al. 1980; VITVITSKI et al. 1979)
- Counter-Elektrophorese (TABOR et al. 1979)
- Immunfluoreszenz-techniken (ARNOLD et al. 1979 b und 1980; KABIRI et al. 1979)
- Elektronenmikroskopie (COURSAGET et al. 1979)
- Encyme Linked Immuno-assay ≡ ELISA (DUERMEYER 1982)
- radioimmunologische Methoden (ARNOLD et al. 1979 b und 1980; PRINCE et al. 1978).

Die meisten dieser Testmethoden waren jedoch nicht in der Lageidentische Antigen-Antikörper-Systeme zu bestimmen (ALTER et al. 1982; ARNOLD et al. 1983; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press).

DIENSTAG und Mitarbeiter fanden zirkulierende Immunkomplexe in Seren von Patienten beziehungsweise Schimpansen mit akuter Hepatitis non A, non B und bei Patienten mit chronischer Hepatitis non A, non B während des Transaminasenanstiegs. Sie vermuteten, daß diese Immunkomplexe die viralen Antigene maskieren könnten und aufgrund dessen ein Nachweis von Virusantigenen mit konventionellen immunologischen Techniken oft fehl-

schlüge (ARNOLD et al. 1982 b; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press). Bisher konnte jedoch kein Hepatitis non A, non B-Virus-assoziiertes Antigen in den Immunkomplexen gefunden werden (ARNOLD et al. 1982 b). Ebenso konnten elektronenmikroskopisch keine virusähnlichen Partikel in den Immunkomplexen nachgewiesen werden (ARNOLD et al. 1982 b). Entweder sind somit in den Immunkomplexen keine virusassoziierten Antigene enthalten oder die virusassoziierten Antigene unterscheiden sich von denen, die durch serologische Tests gefunden wurden (ARNOLD et al. 1982 b).

Für die Schaffung eines serologischen Testsystems für die Hepatitis non A, non B kam der Ausbruch einer akuten Hepatitis non A, non B-Epidemie 1977 in einer Plasmapheresеeinheit hilfreich dazu. Es konnten somit Patienten mit akuter Hepatitis non A, non B, Patienten, die eine chronische Hepatitis entwickelten, und Rekonvaleszenten, die nach einer akuten Hepatitis non A, non B gesund geworden waren, aus ein und derselben Epidemie beobachtet werden. Man konnte also davon ausgehen, daß es sich ausschließlich um Hepatitiden vom Typ non A, non B handelte, die nur durch e i n Hepatitis non A, non B-Virus entstanden waren, im Gegensatz zu sonstigen sporadischen Fällen. Dadurch ließen sich die Voraussetzungen zur Schaffung eines spezifischen serologischen Testsystems erbringen (ALTER et al. 1981 b; ARNOLD et al. 1980).

In der vorliegenden Arbeit soll die Häufigkeit von Hepatitis non A, non B und Hepatitis B bei Dialysepatienten dargestellt werden. Es konnte mittels eines Testsystems, das aufgrund der oben genannten Hepatitis non A, non B-Epidemie in der Plasmapheresеeinheit geschaffen wurde, e i n e Gruppe von Hepatitiden vom Typ non A, non B abgegrenzt werden.

Die bisher allein übliche Ausschlußdiagnostik wurde außerdem durchgeführt:
Es wurden serologisch eine Hepatitis A, Hepatitis B, eine Begleithepatitis aufgrund einer Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektion sowie eine autoimmunbedingte Hepatitis ausgeschlossen.

Immunhistologische Untersuchungen konnten in einigen Fällen die serologischen Tests und deren Ergebnisse ergänzen.

2 MATERIAL und METHODEN

A Patienten

Im November 1979 wurde mit der Materialsammlung (Blutserum) bei Dialysepatienten begonnen.
Die Dialysepatienten wurden in sogenannten "limited care"-Zentren dialysiert. Die Patienten, die für die Heimdialyse geeignet erschienen, wurden in der Klinik oder in einem separaten Teil des "limited care"-Zentrums für ca. drei Monate trainiert und dann in die Heimdialyse entlassen. Die Dauerdialysepatienten wurden durchschnittlich dreimal pro Woche für jeweils vier bis sechs Stunden dialysiert. Es wurden Einmaldialysatoren sowie Dialysegeräte mit kontinuierlicher Dialyseproportionierung benutzt (sogenanntes single-pass-System).
Bei den Patienten wurden routinemäßig in ein- bis dreimonatigen Abständen Laborkontrollen einschließlich Bestimmung von Hepatitis B-Virusmarkern vorgenommen.
In die Studie wurden folgende sechs Dialysezentren in West-Berlin einbezogen:

1) Dialyseeinheit des Klinikum Charlottenburg (Ch) der Freien Universität Berlin
2) das ihr zugeordnete "limited care"- und Heimdialysezentrum Bismarckstraße (B)
3) Dialyseeinheit des Klinikum Steglitz (St) der Freien Universität Berlin
4) das ihr zugeordnete "limited care"- und Heimdialysezentrum Kantstraße (K)
5) Dialyseeinheit des St. Joseph-Krankenhauses (J)
6) das ihr zugeordnete "limited care"- und Heimdialysezentrum Sonnenallee (S).

Von den insgesamt 463 dort betreuten Dialysepatienten wurden 124 Patienten nach folgenden Kriterien anhand der Laborwerte ihrer vierteljährlichen Routine-check-lists in die Untersuchung aufgenommen :

1) alle HBsAg-positiven Patienten

2) Dialysepatienten, deren Transaminasen innerhalb des letzten Jahres beziehungsweise im Laufe eines Jahres auf mindestens das Zweifache des Normalwertes erhöht waren

3) Dialysepatienten mit Verdacht auf eine Hepatitis non A, non B.

Hinzu kam ein Dialysepatient von einer Dialyseeinheit in der Bundesrepublik Deutschland (im nachfolgenden nur Bundesrepublik) mit Verdacht auf eine Hepatitis non A, non B, so daß insgesamt 125 Dialysepatienten die Grundlage der Untersuchung bildeten.

Es wurde jeweils eine Serumprobe für die Untersuchung entnommen. Bei drei der Dialysepatienten wurde jedoch zweimal Serum gewonnen, da der Verdacht auf eine Hepatitis non A, non B trotz eines negativen Ergebnisses bei der Erstuntersuchung bestehen blieb. Somit erhöhte sich die Zahl der Seren, die auf ein Hepatitis non A, non B-Virus-assoziiertes Antigen untersucht wurden, auf insgesamt 128. Der Zeitraum seit Beginn der Dialysebehandlung bei den Patienten lag zwischen einem und 144 Monaten, wobei 50 % der Dialysepatienten in einen Zeitraum zwischen sechs und vierundzwanzig Monaten und 30 % zwischen vierundzwanzig und achtundvierzig Monaten Dialysebehandlung fielen.

Die Seren wurden in der Zeit vom 28. 11. 1979 bis zum 17. 10. 1980 abgenommen.
Sie wurden für die virologischen Untersuchungen bei $4^{\circ}C$ aufbewahrt und innerhalb von 24 Stunden verwendet. Die für die

serologischen Untersuchungen bestimmten Seren wurden bei -20°C bis zur Verwendung eingefroren.

Zusätzlich ließen sich zwölf von den einhundertundfünfundzwanzig Patienten leberbiopsieren, so daß zwölf Leberbiopsien immunhistologisch untersucht werden konnten.

B Methoden

2.1 Serologische Untersuchungen

2.1.1 Ausschluß einer Hepatitis B

2.1.1.1 Virusserologie :

Zum Ausschluß einer Hepatitis B wurden folgende serologische Marker bestimmt :

- Hepatitis B surface-Antigen (HBsAg)
- Hepatitis B surface-Antikörper (anti-HBs)
- Hepatitis B e-Antigen (HBeAg)
- Hepatitis B e-Antikörper (anti-HBe)
- Hepatitis B core-Antikörper (anti-HBc).

Die Bestimmungen wurden nach den Vorschriften des Herstellers mit folgenden kommerziellen Radioimmunassays durchgeführt :

AUSRIA II-125 (Bestimmung von HBsAg)

AUSAB (Bestimmung von anti-HBs)

ABBOTT-HBe (Bestimmung von HBeAg und anti-HBe)

CORAB (Bestimmung von anti-HBc)

bezogen von Abbott Laboratories, Chikago/III.

2.1.1.2 Bestimmung der Hepatitis B-virusspezifischen DNA-Polymerase-Aktivität:

Die Hepatitis B-virusspezifische DNA-Polymerase-Aktivität wurde nach den Angaben von KAPLAN und Mitarbeitern 1973 und 1974 bestimmt.

2.1.2 Ausschluß einer Hepatitis A

2.1.2.1 Virusserologie:

Zum Ausschluß einer Hepatitis A wurden die Hepatitis A-Virus-Antikörper-Titer (anti-HAV-Titer) mittels des folgenden kommerziellen Radioimmunassays nach den Angaben des Herstellers durchgeführt :

HAVAB (Bestimmung von anti-HAV)

bezogen von Abbott Laboratories, Chikago/III.

Eine Bestimmung der Hepatitis A-Virus-Antikörper der Immunglobulin-M-Fraktion (anti-HAV-IgM) war zur Zeit der Untersuchung noch nicht möglich.

2.1.3 Ausschluß einer Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektion

2.1.3.1 Virusserologie :

Die Virusserologie zum Ausschluß einer Cytomegalie- oder Herpes-Virusinfektion wurde mit den entsprechenden Komplementbindungsreaktionen durchgeführt. Eine Epstein-Barr-Virusinfektion wurde mittels des Paul-Bunnell-Tests ausgeschlossen.

Die Untersuchungen wurden im virologischen Institut (Prof. Dr. K.-O. Habermehl) der Freien Universität Berlin durchgeführt.

2.1.4 Ausschluß von Autoimmunerkrankungen

2.1.4.1 Nachweis von Antikörpern gegen Zellkern-Antigen (antinukleäre Faktoren, ANF) und von Antikörpern gegen Mitochondrien (antimitochondriale Antikörper, AMA) :

Antinukleäre Faktoren (ANF) und antimitochondriale Antikörper (AMA) wurden mittels der indirekten fluoreszierenden Antikörpertechnik an Kryostatschnitten von Rattenlebern nach Angaben von ARNOLD 1976 (d) bestimmt.

2.1.4.2 Nachweis von Lebermembran-Autoantikörpern (LMA) :

Die Bestimmung der Lebermembran-Autoantikörper (LMA) erfolgte fluoreszenzhistologisch an Suspensionen von isolierten Kaninchen-Hepatozyten nach HOPF und Mitarbeitern 1976.

2.1.4.3 Bestimmung des Rheumafaktors :

Der Rheumafaktor wurde mittels eines Latex-Tests bestimmt.

2.1.5 Nachweis eines Hepatitis non A, non B-assoziierten Antigens

2.1.5.1 "Solid phase"-Radioimmunassay zum Nachweis eines Hepatitis non A, non B-assoziierten Antigens :

Man inkubiert Polystyrolkugeln (bezogen von : Precision Plastic Ball Company, Chikago/III) mit 250 µl eines Rekonvaleszentenserums nach einer Hepatitis non A, non B, das mit 0,1 M Carbonatpuffer pH 9,5 auf 1:300 verdünnt ist. Nach einer 24stündigen Inkubation bei Raumtemperatur erfolgt ein dreimaliges Waschen der Polystyrolkugeln mit 0,9% NaCl. Anschließend inkubiert man mit 250 µl

a) 0,9% PBS
b) einer Positivkontrolle und
c) Patientenserum, das mit 0,9% PBS in einer Verdünnungsreihe mit acht Verdünnungen (1:50, 1:100, 1:200, 1:400, 1:600, 1:800, 1:1600, 1:3200) verdünnt wurde.

Nach einer Inkubation von zehn Stunden bei Raumtemperatur erfolgt fünfmaliges Waschen mit 0,9% NaCl. Danach inkubiert man mit 250 µl ^{125}J-anti-non A, non B (IgG-Fraktion eines Rekonvaleszentenserums). Die anschließende Inkubation beträgt 48 Stunden bei Raumtemperatur. Danach erfolgt fünfmaliges Waschen mit 0,9% NaCl. Die Auswertung erfolgte im Beckmann 300 Gamma-Counter, wobei P/N-Werte über 2,1 als positiv angesehen wurden.

2.1.5.2 Spezifitätskontrolle :

Es wurde als Blockierungstest vor der Inkubation mit ^{125}J-anti-non A, non B mit unmarkiertem Rekonvaleszentenserum vorinkubiert.

2.2 Immunhistologische Methoden

2.2.1 Fluoreszenzkonjugate

anti-HBs-, anti-HBc-, anti-HBe- und anti-human-IgG-FITC-Konjugate:

Die Fluoreszenzkonjugate wurden nach den Angaben von ARNOLD und Mitarbeitern 1972, 1975 b, 1976 c und d, 1977 und 1978 b hergestellt und gereinigt.

2.2.2 Kryostatschnitte

Das Biopsiematerial wurde in Rattenleber als Trägergewebe eingebettet und anschließend in flüssigem Stickstoff schnellgefroren. Im Kryostaten wurden 7 µ dicke Serienschnitte angefertigt, an der Luft getrocknet und ohne vorherige Fixation inkubiert.

2.2.3 Inkubation

Die Schnitte wurden bei 37 ^{o} C 30 Minuten lang in einer feuchten Kammer inkubiert. Nachdem sie dreimal in PBS pH 7,3 gewaschen worden waren, wurden sie in Glycerin-PBS eingebettet. Die direkte Fluoreszenztechnik wurde angewandt.

2.2.4 Spezifitätskontrollen

Als Spezifitätskontrollen dienten

a) Gewebebiopsien von Patienten, bei denen keine Virushepatitis vorlag (Gewebekontrolle),

b) Vorinkubationen mit unmarkierten Antiseren.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patienten

3.1.1 Verteilung der Gesamtzahl der Dauerdialysepatienten auf die sechs in die Studie einbezogenen Dialysezentren :

Die Verteilung der Gesamtzahl der Dialysepatienten auf die sechs verschiedenen Dialysezentren ist aus Tabelle 1 ersichtlich.
Insgesamt wurden in den sechs verschiedenen Dialysezentren 463 Patienten behandelt (zur Zeit der Studie), von denen 361 Patienten im "limited care"-Zentrum dialysiert wurden und 102 Heimdialysepatienten waren.

Tab. 1 : Verteilung der Gesamtzahl der Dauerdialysepatienten auf die sechs verschiedenen Dialysezentren

		Dialysepatienten	
Dialyse-zentren	n	"limited care"-Zentrum bzw. stationär	Heimdialyse
B	141	70	71
Ch	26	26	0
K	105	80	25
St	25	25	0
S	146	140	6
J	20	20	0
	463	361	102

B = Bismarckstraße
Ch= Klinikum Charlottenburg
K = Kantstraße
St = Klinikum Steglitz
S = Sonnenallee
J = St. Joseph-Krankenhaus

3.1.2 Verteilung der in die Untersuchung aufgenommenen Dialysepatienten auf die sechs Dialyseeinheiten :

Von den insgesamt 463 Dialysepatienten wurden 124 in die Studie aufgenommen. Hinzu kam ein Dialysepatient von einer Dialyseeinheit in der Bundesrepublik. Die Verteilung der 125 Patienten auf die sechs verschiedenen Dialysezentren und ihre Zuordnung zur Heimdialyse, zum "limited care"-Zentrum beziehungsweise zur stationären Dialyse zeigt Tabelle 2.

Von den 125 Patienten (62 weiblich, 63 männlich) waren 22 Heimdialysepatienten (9 weiblich, 13 männlich), 100 "limited care"-Patienten (51 weiblich, 49 männlich), und drei Patienten wurden stationär dialysiert.

Von 34 Patienten im Dialysezentrum Bismarckstraße (13 weiblich, 21 männlich) waren 15 Heimdialysepatienten (6 weiblich, 9 männlich) und 19 "limited care"-Patienten (7 weiblich, 12 männlich).

In der Dialyseeinheit Klinikum Charlottenburg wurden von 15 Patienten (11 weiblich, 4 männlich) 13 (9 weiblich, 4 männlich) im "limited care"-Zentrum dialysiert, 2 (weiblich) stationär.

Aus dem Dialysezentrum Kantstraße kamen 17 Patienten (8 weiblich, 9 männlich), 13 (6 weiblich, 7 männlich) aus dem "limited care"-Zentrum, und 4 (2 weiblich, 2 männlich) waren Heimdialysepatienten.

Von 7 untersuchten Patienten (1 weiblich, 6 männlich) aus der Dialyseeinheit des Klinikum Steglitz war 1 (männlich) Heimdialysepatient und 6 "limited care"-Patienten (1 weiblich, 5 männlich).

Im Dialysezentrum Sonnenallee waren von 46 Patienten (28 weiblich, 18 männlich) 2 Heimdialysepatienten (1 weiblich, 1 männlich) und 44 "limited care"-Patienten (27 weiblich, 17 männlich).

Von der Dialyseeinheit des St. Joseph-Krankenhauses wurden 5 "limited care"-Patienten (1 weiblich, 4 männlich) in die Studie aufgenommen.

Hinzu kam ein Patient (männlich) von einer stationären Dialyseeinheit aus der Bundesrepublik.

Tab. 2 : Verteilung der in die Studie aufgenommenen Dialysepatienten auf die sechs verschiedenen Dialysezentren und ihre Zuordnung zur Heimdialyse, zum "limited care"-Zentrum beziehungsweise zur stationären Dialyse

		Dialysezentren						
Dialysepat.	n	B	Ch	K	St	S	J	Auswärt.
untersuchte Pat.	125	34	15	17	7	46	5	1
weibl.	62	13	11	8	1	28	1	0
männl.	63	21	4	9	6	18	4	1
Heimdialysepat.	22	15	0	4	1	2	0	0
weibl.	9	6	0	2	0	1	0	0
männl.	13	9	0	2	1	1	0	0
"limited care" Pat.	100	19	13	13	6	44	5	0
weibl.	51	7	9	6	1	27	1	0
männl.	49	12	4	7	5	17	4	0
stat. Dialyse	3	0	2	0	0	0	0	1
weibl.	2	0	2	0	0	0	0	0
männl.	1	0	0	0	0	0	0	1

Zeichenerklärung siehe Tabelle 1 (Seite 27)

3.1.3 Transaminasen aller in die Studie aufgenommenen Patienten :

Von den 125 insgesamt in die Studie aufgenommenen Patienten (62 weiblich, 63 männlich) waren 39 serologisch HBsAg-positiv (15 weiblich, 24 männlich).
Insgesamt hatten 18 Patienten (3 weiblich, 15 männlich) normale Transaminasen, 16/18 (3 weiblich, 13 männlich) waren dabei serologisch HBsAg-positiv. 41 Patienten (24 weiblich, 17 männlich) hatten Transaminasen von 28 - 50 U/l, 10/41 (4 weiblich, 6 männlich) waren dabei HBsAg-positiv. Von den 30 Patienten (15 weiblich, 15 männlich) mit Transaminasen von 50 - 100 U/l waren 7 (4 weiblich, 3 männlich) HBsAg-positiv. 36 Patienten (20 weiblich, 16 männlich) waren in dem Kollektiv mit Transaminasen von über 100 U/l, wobei 6 (4 weiblich, 2 männlich) von ihnen HBsAg-positiv waren.

Tabelle 3 zeigt die oben beschriebene Aufgliederung.

Tab. 3 : Transaminasen aller in die Studie aufgenommenen Patienten

		Transaminasen			
Patienten	n	normal	28-50 U/l	50-100 U/l	>100 U/l
gesamt	125	18	41	30	36
weibl.	62	3	24	15	20
männl.	63	15	17	15	16
davon HBsAg-positiv	39	16	10	7	6
weibl.	15	3	4	4	4
männl.	24	13	6	3	2

3.2 Serologische Untersuchungen

3.2.1 Nachweis beziehungsweise Ausschluß einer Hepatitis B

Um eine Hepatitis B bei den Dialysepatienten nachzuweisen beziehungsweise auszuschließen, wurden die 125 Seren auf Hepatitis B-Virusmarker untersucht. Es wurden HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc und die Hepatitis B-Virus-spezifische DNA-Polymerase bestimmt.

3.2.1.1 Häufigkeit von HBsAg-positiven Patienten insgesamt und in den verschiedenen Dialysezentren :

Von den 125 untersuchten Patientenseren sind 39 HBsAg-positiv gewesen. Im Vergleich zu den Hepatitis B-Virusmarkern der Routine-check-lists konnte ein Patient (männlich) das Hepatitis B-Virus eliminieren, er wurde HBsAg-negativ.Weiterhin waren bei ihm anti-HBs positiv, anti-HBc positiv und anti-HBe negativ. Außerdem wurde eine Patientin, die HBsAg-negativ gewesen war, HBsAg-positiv.
Aufgrund dieser serologischen Untersuchungen ergab sich folgende Aufteilung der HBsAg-positiven Dialysepatienten auf die einzelnen Dialysezentren (Tabelle 4) :
Von den 39 HBsAg-positiven Patienten (16 weiblich, 23 männlich) waren 20 (7 weiblich, 13 männlich) im Dialysezentrum Bismarckstraße, eine Patientin wurde in der Dialyseeinheit des Klinikum Charlottenburg betreut, 2 Patienten (1 weiblich, 1 männlich) wurden im Zentrum Kantstraße dialysiert, 5 Patienten (1 weiblich, 4 männlich) gehörten zum Klinikum Steglitz, 9 Patienten (5 weiblich, 4 männlich) wurden im Zentrum Sonnenallee betreut und 2 Patienten (1 weiblich, 1 männlich) gehörten zur Dialyseeinheit des St. Joseph-Krankenhauses.

Tab. 4 : Verteilung der untersuchten HBsAg-positiven Patienten auf die verschiedenen Dialysezentren

		Dialysezentren						
Patienten	n	B	Ch	K	St	S	J	Ausw.
HBsAg-positiv	39	20	1	2	5	9	2	0
weibl.	16	7	1	1	1	5	1	0
männl.	23	13	0	1	4	4	1	0

3.2.1.2 Häufigkeit von "lebergesunden" HBsAg-Trägern :

Das Befundmuster des "gesunden" HBsAg-Trägers ist durch folgende Hepatitis B-Virusmarker gekennzeichnet (ARNOLD et al. 1976 a und b, 1978 a und b und c, 1979 a; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE 1976 a und b, 1977) :
Die Patienten sind serologisch HBsAg-positiv, das HBeAg und die DNA-Polymerase sind nicht nachweisbar, anti-HBe ist positiv.
Diese Patienten sind nicht oder nur sehr gering infektiös und "lebergesund". Sie haben keine Anzeichen einer kompletten Virus B-Replikation.
Tabelle 5 zeigt nun die Virusmarker von "lebergesunden" HBsAg-Trägern mit anti-HBe :

9 von 39 HBsAg-positiven Dialysepatienten (4 weiblich, 5 männlich) konnte man als "gesunde" HBsAg-Träger bezeichnen.
Alle neum waren HBeAg-negativ, auch die DNA-Polymerase war in allen neun Fällen negativ. Bei 7 von 9 Patienten (3 weiblich, 4 männlich) waren anti-HBc und anti-HBe positiv, 2 von 9 Patienten (1 weiblich, 1 männlich) waren anti-HBs-, anti-HBc- und anti-HBe-positiv.
6 von 9 Dialysepatienten hatten dabei normale Transaminasen.

Tab. 5 : "Lebergesunde" HBsAg-Träger mit anti-HBe

Patienten	n	HBV-Marker				
		HBsAg	HBeAg	DNA-P.	anti-HBc anti-HBe	anti-HBs anti-HBc anti-HBe
HBsAg-Träger	9	9	0	0	7	2
weibl.	4	4	0	0	3	1
männl.	5	5	0	0	4	1

3.2.1.3 Häufigkeit von "kranken" HBsAg-positiven Dialysepatienten :

HBsAg-Träger werden als "krank" bezeichnet, wenn sie serologisch HBeAg-positiv und anti-HBc-positiv und sowohl anti-HBs- als auch anti-HBe-negativ sind.
Diese Patienten gelten nach ALTER und Mitarbeitern (1976) als infektiös.
Jeder Patient, bei dem 13 Wochen nach Krankheitsbeginn HBsAg persistiert und der somit ein HBsAg-Träger ist, entwickelt eine chronisch aktive beziehungsweise eine chronisch persistierende Hepatitis (CAH, CPH) mit den Zeichen einer fortbestehenden Virus B-Replikation.

Häufigkeit von "kranken" HBsAg-positiven Patienten und deren Hepatitis B-Virusmarker :

29 von 39 HBsAg-positiven Dialysepatienten (12 weiblich, 17 männlich) konnten als "kranke" Träger klassifiziert werden. In allen 29 Fällen war das HBeAg positiv, alle 29 Patienten waren anti-HBc-positiv. Bei keinem Patienten von ihnen konnte ein anti-HBs und / oder anti-HBe nachgewiesen werden.

Ein Patient konnte weder in die Gruppe der "gesunden" noch in die der "kranken" HBsAg-positiven Patienten eingeordnet werden, da er zwar HBsAg-positiv und auch anti-HBs- und anti-HBc-positiv war, jedoch sowohl HBeAg- als auch anti-HBe-negativ war.

3.2.1.4 DNA-Polymerase bei HBsAg-positiven Dialysepatienten :

Bei den 9 von 39 HBsAg-positiven Patienten, die als "gesunde" Träger galten, also in allen Fällen HBeAg-negativ waren, war in keinem Fall die DNA-Polymerase nachweisbar.

Auch der Patient, der zwar HBsAg-positiv, jedoch auch HBeAg- und anti-HBe-negativ war, wies keine DNA-Polymerase auf.

Von den 29/39 HBsAg-positiven Patienten, die als "kranke" Träger bezeichnet wurden und somit in allen Fällen HBeAg-positiv waren, waren 23/29 positiv für die DNA-Polymerase, bei 6 Patienten konnte keine DNA-Polymerase nachgewiesen werden. (Tabelle 6)

Tab. 6 : DNA-Polymerase bei HBsAg-positiven Patienten

Patienten	n	HBeAg	DNA-P. positiv	DNA-P. negativ
"gesunde" HBsAg-positiv	9	0	0	9
"kranke" HBsAg-positiv	29	29	23	6

3.2.1.5 Häufigkeit von Dialysepatienten mit nur anti-HBc als einzigem serologischen Hepatitis B-Virusmarker

In 2 von 125 Fällen konnte als einziger Hepatitis B-Virusmarker ein positives anti-HBc festgestellt werden.

3.2.2 Nachweis beziehungsweise Ausschluß einer Hepatitis A

3.2.2.1 Häufigkeit von Hepatitis A bei Dialysepatienten :

Keiner der 125 Patienten hatte serologische Anzeichen einer kürzlich durchgemachten Hepatitis A.

33 Patienten hatten bisher keinen Kontakt mit dem Hepatitis A-Virus gehabt, ihre anti-HAV-Titer (Antikörper gegen Hepatitis A-Virus) waren negativ.

92 Dialysepatienten hatten positive anti-HAV-Titer, hatten also Kontakt zum Hepatitis A-Virus. Von den 92 Patienten mit positivem anti-HAV-Titer hatten 29 einen Titer von kleiner als 1:50, 50 einen Titer von 1:50 und 13 einen Titer von 1:200 (Tabelle 7).

Signifikante Titeranstiege konnten in keinem der untersuchten Seren festgestellt werden.

Anti-HAV-IgM konnte zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht bestimmt werden, da entsprechende Testsysteme nicht zur Verfügung standen. Seren für eine eventuelle Nachmessung sind nicht mehr vorhanden.

Tab. 7 : Häufigkeit von Hepatitis A-Viruskontakt

		anti-HAV-Titer			
Patienten	n	anti-HAV-Titer negativ	anti-HAV-Titer positiv		
			< 1:50	1:50	1:200
	125	30	29	50	13

3.2.3 Nachweis beziehungsweise Ausschluß einer Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektion

3.2.3.1 Häufigkeit :

Tabelle 8 zeigt die Häufigkeit einer Infektion mit einem Cytomegalie-, Herpes- beziehungsweise Epstein-Barr-Virus bei HBsAg-positiven beziehungsweise HBsAg-negativen Dialysepatienten. Keiner der Patienten hatte einen signifikant erhöhten Titer, der für eine Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektion sprechen könnte.

Positive Cytomegalie-Titer fanden sich bei insgesamt 23 Patienten, davon 11 bei HBsAg-positiven und 12 bei HBsAg-negativen Patienten.

Bei 27 Patienten war der Herpes-Titer positiv, von ihnen waren 9 HBsAg-positiv und 18 HBsAg-negativ.

Nur in einem Fall war der Paul-Bunnell-Test positiv, der Patient war gleichzeitig HBsAg-positiv.

Tab. 8 : KBR-Titer für Cytomegalie und Herpes, Paul-Bunnell-Test für Mononucleose

		KBR-Cytomegalit-Titer		KBR-Herpes-Titer		Paul-Bunnell-Test	
Patienten	n	pos.	signifikante Titererhöhung	pos.	signifikante Titererhöhung	pos.	signifikante Titererhöhung
HBsAg-pos.	39	11	0	9	0	1	0
HBsAg-neg.	86	12	0	18	0	0	0

3.2.4 Nachweis beziehungsweise Ausschluß einer Autoimmunerkrankung

3.2.4.1 Häufigkeit :

Bei 8 Patienten konnten Autoimmunphänomene festgestellt werden, jedoch konnten auch hier keine signifikanten Titeranstiege gefunden werden.

Von den 39 HBsAg-positiven Patienten hatten 4 einen ANF-Titer von 1:20, von den 86 HBsAg-negativen hatten 3 einen ANF-Titer von 1:20.

AMA konnten in 1 von den 86 HBsAg-negativen Fällen mit einem Titer von 1:10 nachgewiesen werden.

Bei keinem der 125 untersuchten Seren konnten LMA festgestellt werden(Tabelle 9).

Tab. 9 : Autoimmunphänomene

Patienten	n	ANF-Titer < 1:20	AMA-Titer < 1:10	LMA-Titer
HBsAg-pos.	39	4	0	0
HBsAg-neg.	86	3	1	0

3.2.4.2 Bestimmung des Rheumafaktors :

Um falsch positive Hepatitis non A, non B-Virus-assoziierte Antigen-Bestimmungen zu vermeiden, wurden bei allen Seren, die Hepatitis non A, non B-Virus-assoziiertes Ag-positiv waren, Rheumafaktoren bestimmt.

In keinem der Fälle war der Rheumafaktor positiv.

3.2.5 Serologischer Nachweis eines Hepatitis non A, non B-Virus-assoziierten Antigens

3.2.5.1 Häufigkeit und Verteilung auf die verschiedenen Dialysezentren :

Von den insgesamt 128 auf ein Hepatitis non A, non B-Virus-assoziiertes Ag untersuchten Seren waren 21 non A, non B Ag-positiv, davon waren 8 Seren von weiblichen und 13 Seren von männlichen Patienten.
Tabelle 10 zeigt die Verteilung auf die einzelnen Dialyseeinheiten.
2 Patienten (männlich) kamen aus dem Dialysezentrum Bismarckstraße, 3 Patienten (2 weiblich, 1 männlich) stammten aus der Dialyseeinheit des Klinikum Charlottenburg, 8 Patienten (3 weiblich, 5 männlich) gehörten zum Dialysezentrum Kantstraße, 3 männliche Patienten kamen aus dem Klinikum Steglitz und 5 Patienten (3 weiblich, 2 männlich) stammten aus dem Zentrum Sonnenallee. Bei den Patienten aus der Dialyseeinheit des St. Joseph-Krankenhauses und aus der Dialyseeinheit in der Bundesrepublik konnten in keinem Fall Hepatitis non A, non B-Virus-assoziierte Antigene festgestellt werden.

Tab. 10 : Häufigkeit von non A, non B-Virus-assoziiertem Ag bei Dialysepatienten und deren Verteilung auf die verschiedenen Dialysezentren

		Dialysezentren						
Patienten	n	B	Ch	K	St	S	J	Auswärtige
NANB-V-assoz. Ag-positiv	21	2	3	8	3	5	0	0
weibl.	8	0	2	3	0	3	0	0
männl.	13	2	1	5	3	2	0	0

3.2.5.2 Doppelinfektion mit Hepatitis B-Virus und Hepatitis non A, non B-Virus :

In zwei der 21 Fälle, in denen ein Hepatitis non A, non B-Virus-assoziiertes Ag nachgewiesen werden konnte, bestand gleichzeitig eine Hepatitis B-Virusinfektion.
Der eine Patient war HBsAg-positiv, HBeAg-negativ, anti-HBs-, anti-HBc- und anti-HBe-positiv und außerdem auch für das non A, non B-Virus-assoziierte Ag positiv. Er war somit inbezug auf die Hepatitis B-Virusmarker ein "gesunder" HBsAg-Träger, der auch für ein non A, non B-Virus-assoziiertes Ag positiv war.
Der zweite Patient war HBsAg-positiv, HBeAg-positiv, DNA-Polymerase-positiv, anti-HBs- und anti-HBe-negativ und anti-HBc-positiv. Somit war er ein "kranker" HBsAg-positiver Patient, bei dem zusätzlich ein non A, non B-Virus-assoziiertes Ag nachgewiesen werden konnte (Tabelle 11).

Tab. 11 : Doppelinfektion mit Hepatitis B-Virus und Hepatitis non A, non B-Virus

		HBV-Marker					
Patienten	n	HBsAg	HBeAg	DNA-P.	anti-HBs	anti-HBc	anti-HBe
Hep. non A, non B-Virus-assoz. Ag pos.	21	2	1	1	1	2	1

3.2.6 Übersicht der serologischen Marker

Tabelle 12 soll die serologischen Ergebnisse noch einmal zusammenfassen :

1. Von den 125 Patienten waren 39 HBsAg-positiv. Darunter waren 9 "gesunde" HBsAg-Träger, die HBeAg- und DNA-Polymerase-negativ waren; 7 von ihnen waren anti-HBc- und anti-HBe-positiv, 2 waren anti-HBs-, anti-HBc- und anti-HBe-positiv.
   29 waren "kranke" HBsAg-positive Dialysepatienten mit einer chronisch aktiven beziehungsweise chronisch persistierenden Hepatitis (CAH bzw. CPH). Alle 29 waren HBeAg-positiv, bei 23 von 29 war die DNA-Polymerase positiv, in allen Fällen war anti-HBc positiv.
   Ein Patient war HBsAg-positiv und dabei nur anti-HBs- und anti-HBc-positiv.
   In keinem von den 39 HBsAg-positiven Fällen konnte ein signifikant erhöhter anti-HAV-Titer beziehungsweise ANF-, AMA- oder LMA-Titer gefunden werden. Ebenso war der Rheumafaktor in allen Fällen negativ.
   Auch ließen sich keine signifikant erhöhten Titer für Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektionen nachweisen.
   Schließlich konnte mittels des "Solid phase"Radioimmunassays in 2 von 39 HBsAg-positiven Fällen ein non A, non B-Virus-assoziiertes Ag gefunden werden. In einem Fall handelte es sich um einen "gesunden" HBsAg-Träger mit non A, non B-Virus-assoziiertem Ag, im anderen um einen "kranken" HBsAg-positiven Patienten mit non A, non B-Virus-assoziiertem Ag.

2. Von den 125 Patienten konnte bei insgesamt 21 Patienten ein non A, non B-Virus-assoziiertes Ag nachgewiesen werden.

Darunter waren 2 Patienten mit einer Doppelinfektion von Hepatitis B-Virus und einem Hepatitis non A, non B-Virus (siehe oben).
Bei 19 Patienten konnte allein das non A, non B-Virus-assoziierte Ag gefunden werden. Zwei von ihnen waren dabei anti-HBs-positiv, einer anti-HBc-positiv, zwei anti-HBs- und anti-HBc-positiv, einer anti-HBs- und anti-HBe-positiv und ein Patient anti-HBc- und anti-HBe-positiv.
Auch bei diesen Patienten bestand weder ein Anhalt für eine Hepatitis A (keine signifikant erhöhten anti-HAV-Titer) noch für eine Autoimmunerkrankung (keine signifikant erhöhten ANF-, AMA- und LMA-Titer, Rheumafaktor negativ). Auch eine Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektion konnte anhand der fehlenden Titererhöhungen ausgeschlossen werden.

3. Bei den übrigen 67 von 125 Patienten konnte weder ein HBsAg, noch ein non A, non B-Virus-assoziiertes Ag nachgewiesen werden, deshalb wurden sie der Gruppe der unklaren Lebererkrankungen zugeordnet. 5 von ihnen waren anti-HBs-positiv, einer anti-HBc-positiv, 18 anti-HBs- und anti-HBc-positiv, 2 anti-HBc- und anti-HBe-positiv und 8 anti-HBs-, anti-HBc- und anti-HBe-positiv.
Insgesamt hatten also 34 von 67 Patienten Hepatitis B-Virusmarker beziehungsweise 33 von 67 keinen einzigen Hepatitis B-Virusmarker.
Auch bei dieser Gruppe konnten eine Hepatitis A, Autoimmunerkrankungen beziehungsweise Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektionen aufgrund der fehlenden Titererhöhungen ausgeschlossen werden.

Tab. 12 : Übersicht der serologischen Marker

Patienten	n	serologische Marker							
		HBsAg pos.	HBeAg pos.	DNA-P. pos.	anti-HBs pos.	anti-HBc pos.	anti-HBe pos.	anti-HBs und anti-HBc pos.	anti-HBs und anti-HBe pos.
HBsAg-positiv	39	39	29	23	0	29	0	1	0
"gesundes"HBs-Ag-Träger	9	9	0	0	0	0	0	0	0
HBsAg-positive CAH / CPH	29	29	29	23	0	29	0	0	0
NANB Ag-pos. CAH / CPH	21	2	1	1	2	2	0	2	1
Doppelinfekt. mit HBV und NANBV	2	2	1	1	0	1	0	0	0
unklare Leber-erkrankung	67	0	0	0	5	1	0	18	0

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 54

Tab. 12 : Übersicht der serologischen Marker (Fortsetzung)

serologische Marker								
anti-HBc und anti-HBe positiv	anti-HBS und anti-HBc und anti-HBe positiv	signifikante Titererhöhung anti-HAV	ANF	AMA	LMA	RF pos.	signifikante Titererh. Cytomeg., Herpes, Mononucleose	NANB-V-assoz. Ag positiv
7	2	0	0	0	0	0	0	2
7	2	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	0	0	0	0	1
1	1	0	0	0	0	0	0	21
0	1	0	0	0	0	0	0	2
2	8	0	0	0	0	0	0	0

3.3 Immunhistologie

Von den 125 Dialysepatienten konnten von 12 Personen Leberbiopsien gewonnen werden.
Serologisch waren 4 von 12 Patienten HBsAg- und HBeAg-positiv und konnten somit in die Gruppe der "kranken" Hepatitis B-Virusträger eingeordnet werden (Pat.Nr. 8, 92, 117, 119).
4 von 12 Patienten waren serologisch Hepatitis non A, non B Ag-positiv (Pat.Nr. 46, 107, 114, 120) und 4 Patienten waren der Gruppe mit unklaren Lebererkrankungen zuzuordnen (Pat.Nr. 6, 118, 121, 124).

3.3.1 Nachweis von HBsAg, HBcAg, HBeAg und IgG an Leberbiopsien von Dialysepatienten :

Bei 4 von 12 Biopsien der Patienten, die serologisch "kranke" Hepatitis B-Virusträger waren, das heißt HBsAg- und HBeAg-positiv, anti-HBe-negativ, konnte auch immunhistologisch in allen 4 Fällen HBsAg im Hepatozytenzytoplasma nachgewiesen werden (Pat.Nr. 8, 92, 117, 119). Bei 2 von ihnen konnte außerdem HBcAg und HBeAg immunhistologisch nachgewiesen werden. Diese beiden Fälle waren für IgG negativ. Die beiden anderen Fälle, die HBcAg- und HBeAg-negativ waren, waren für IgG positiv.

Insofern korrelierten nur 2 von 4 Biopsien mit den serologischen Ergebnissen, denn nur in 2 Fällen konnte serologisch wie auch immunhistologisch eine persistierende Virus-B-Replikation nachgewiesen werden (ARNOLD et al. 1975, 1976 c, 1978 b und c, 1979 a; HESS et al. 1977 a; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. 1976 a). Nur in 2 der 4 Fälle waren serologisch das HBsAg und HBeAg positiv und gleichzeitig immunhistologisch das HBsAg , HBcAg und HBeAg positiv.

Bei den 4 Biopsien der Patienten, die serologisch Hepatitis

non A, non B Ag -positiv waren, konnten immunhistologisch keine Hepatitis B-Virusmarker gefunden werden.

Auch bei den 4 Biopsien der Dialysepatienten, die der Gruppe mit unklaren Lebererkrankungen zugeordnet worden waren, konnten ebenfalls immunhistologisch keine Hepatitis B-Virusmarker nachgewiesen werden (Tabelle 13 und Tabelle 14).

3.3.2 Nachweis von HAVAg in Leberbiopsien von Dialysepatienten :

Bei keiner der 12 Biopsien konnte ein HAVAg nachgewiesen werden. Dies entsprach auch den serologischen Befunden, wonach ebenfalls kein Anhalt für eine Hepatitis A bestand (Tabelle 13).

Tab. 13 : Korrelation der serologischen Marker zu den immunhistologischen Markern

		immunhistologische Marker		
serologische Marker	n	HBsAg positiv	HBcAg und HBeAg positiv	IgG positiv
HBsAg- und HBeAg- positiv	4	4	2	2
NANBAg- positiv	4	0	0	0
unklare Lebererkrankung	4	0	0	0

Tab. 14 : Übersicht der serologischen und immunhistologischen Marker

	serologische Marker							immunhistologische			
Pat. Nr.	HBsAg	HBeAg	DNA-P.	anti-HBs	anti-HBc	anti-HBe	NANB Ag	HBsAg	HBcAg	HBeAg	IgG
8	X	X	X	-	X	-	-	X	-	-	X
92	X	X	X	-	X	-	-	X	-	-	X
117	X	X	X	-	X	-	-	X	X	X	-
119	X	X	X	-	X	-	-	X	X	X	-
46	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
107	-	-	-	X	X	-	X	-	-	-	-
114	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-	-
120	-	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-
6	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-
118	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
121	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
124	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sollte die Häufigkeit von Hepatitis B und Hepatitis non A, non B bei einer Gruppe von Dialysepatienten untersucht werden.
Wie bereits oben erwähnt, spielt die Hepatitis non A, non B wegen zunehmender Häufigkeit eine große Rolle in Dialyseeinheiten (AVRAM et al. 1979; DEANE et al. 1981; GALBRAITH et al. 1975 und 1979). Auch die Hepatitis B stellt noch immer ein großes Problem für Dialysepatienten dar (COREY et al. 1975; DEANE et al. 1981; GMELIN et al. 1980; SZMUNESS et al. 1974). Dadurch, daß sowohl die Hepatitis B als auch die Hepatitis non A, non B durch Blut oder Blutprodukte übertragen werden können, läßt sich deren gehäuftes Auftreten bei Dialysepatienten erklären. Außerdem leiden Dialysepatienten an einer sekundären Immunsuppression des zellulären und humoralen Systems und sind somit für chronische Virusinfektionen sehr anfällig.

Bevor man sensible serologische Nachweismethoden für die Hepatitis B gefunden hatte, spielte sie die wesentliche Rolle als Posttransfusionshepatitis (SUGG et al. 1980). Seit jedoch durch ein HBsAg-Screening die Übertragung einer Hepatitis B durch Blut oder Blutprodukte weitgehend eliminiert werden konnte, spielt die Hepatitis non A, non B die wichtigste Rolle als Posttransfusionshepatitis : 80 bis 90% der Posttransfusionshepatitiden gehören in die Gruppe der Hepatitis non A, non B (ALTER et al. 1975; BRYAN 1980; SUGG et al. 1980; TATEDA et al. 1979). Dabei hat sich lediglich die Relation Hepatitis B zu Hepatitis non A, non B zu Lasten der Hepatitis non A, non B verschoben, die Häufigkeit von Posttransfusionshepatitiden allgemein ist aber gleichgeblieben (TATEDA et al. 1979).

Die Grundlage für die Studie bildeten 124 Dialysepatienten aus sechs Dialyseeinheiten in West-Berlin und ein Dialysepatient aus der Bundesrepublik.

Da bisher keine spezifischen Testsysteme zum Nachweis einer Hepatitis non A, non B zur Verfügung standen, war man auf eine Auschlußdiagnostik angewiesen. So wurden die Seren zum Ausschluß beziehungsweise Nachweis einer Hepatitis B, Hepatitis A, einer Begleithepatitis aufgrund einer Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektion sowie einer autoimmunbedingten Hepatitis untersucht. Außerdem wurden die Seren auf ein Hepatitis non A, non B-Virus-assoziiertes Antigen mittels eines "Solid phase"-Radioimmunassays getestet.

Aufgrund einer Hepatitis non A, non B-Epidemie 1977 in einer Plasmapheresеeinheit konnte ein spezifischer serologischer Test - nämlich oben genannter "Solid phase"-RIA - geschaffen werden, von dem man erwarten konnte, daß er e i n e Gruppe der Hepatitiden non A, non B abgrenzen würde.

Die Patienten wurden anhand ihrer Routine-Laboruntersuchungen für diese Arbeit ausgewählt, und zwar alle HBsAg-positiven Dialysepatienten, Patienten mit mindestens auf das Zweifache erhöhten Transaminasen und Dialysepatienten mit Verdacht auf eine Hepatitis non A, non B.

Von 463 Dialysepatienten, die in sechs Dialyseeinheiten West-Berlins betreut wurden, sind 124 Patienten in die Studie aufgenommen worden. Zusätzlich wurde ein Patientenserum aus einer Dialyseeinheit aus der Bundesrepublik untersucht.

Von den 141 Patienten der Dialyseeinheit Bismarckstraße (B) wurden 34 (24%) zu der Untersuchung hinzugezogen, in der Dialyseeinheit des Klnikum Charlottenburg (Ch) war das Verhältnis ausgewählte Patienten / Gesamtzahl der Patienten 15/26 (58%), im Dialysezentrum Kantstraße (K) 17/105 (16%), im Zentrum Klinikum Steglitz (St) 7/25 (28%), im Zentrum Sonnenallee (S) 46/146 (31%) und im Zentrum St. Joseph-Krankenhaus (J) 5/20 (25%).
Von den 125 Dialysepatienten waren 22 Heimdialyse-, 100 "limited care"- und 3 stationäre Patienten.

In den vorliegenden Untersuchungen hatten 18/125 Patienten normale Transaminasen, dabei waren 16/18 HBsAg-positiv,10/41 Patienten mit Transaminasen über 28-50 U/l waren HBsAg-positiv, 7/30 Patienten mit Transaminasen über 50-100 U/l und 6/36 Patienten mit Transaminasen über 100 U/l waren HBsAg-positiv.

ARNOLD und Mitarbeiter (1978 a) berichteten, daß die Entzündungsaktivität bei Dialysepatienten mit chronischer, virusbedingter Lebererkrankung immer gering war, die Transaminasen waren nur mäßig erhöht, die Hepatitis verlief meist anikterisch. Dieses Phänomen ist darin begründet, daß der Leberzellschaden nicht virusbedingt, sondern durch die Immunreaktion des Wirtes induziert ist. Da chronisch niereninsuffiziente Dialysepatienten jedoch ein sekundär gestörtes Immunsystem haben, tritt eine erworbene Immunschwäche gegenüber dem Virus auf (ARNOLD et al. 1975 und 1978 a; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. 1975, 1976 und 1979; KNOLLE et al. 1976). Dialysepatienten leiden an einem sekundären Defekt des zellulären und humoralen Immunsystems und sind somit für Virusinfekte besonders anfällig (DOBBELSTEIN 1975; MADL et al. 1971; REIS et al. 1975; SCHMIDT 1977; SENGAR 1974; SCHEURLEN et al. 1969).

Viele Autoren berichteten darüber, daß Dialysepatienten ein hohes Risiko haben, eine Hepatitis B zu bekommen (ARNOLD et al. 1978 a; GAHL et al. 1979 und 1980; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. 1975; NORDENFELT und KJELLEN 1975; SZMUNESS et al. 1974; THIELER 1979). 51% der Dialysepatienten hatten Anzeichen einer früheren beziehungsweise fortbestehenden Hepatitis B-Infektion (SZMUNESS et al. 1974). 22% der Zentrumsdialysepatienten und 12% der Heimdialysepatienten waren irgendwann einmal HBsAg-positiv, 12% der Zentrum- und 7% der Heimdialysepatienten waren HBsAg-Träger (JACOBS et al. 1977).

In der vorliegenden Studie waren von 463 Dialysepatienten 39 HBsAg-positiv (8,4%), der Anteil der HBsAg-positiven Patienten an den 125 in die Studie aufgenommenen Patienten betrug 31% (39/125 Patienten).
Sie verteilten sich folgendermaßen auf die einzelnen Dialyseeinheiten :

- 20/34 Patienten in B,
- 1/15 Patienten in Ch,
- 2/17 Patienten in K,
- 5/7 Patienten in St,
- 9/46 Patienten in S,
- 2/5 Patienten in J.

Aufgrund der sekundären Immunsuppression bei Dialysepatienten neigen erworbene Virusinfektionen zur Chronifizierung. Für die Elimination von HBsAg ist nämlich ein intaktes thymusabhängiges Immunsystem notwendig (MEYER ZUM BÜSCHENFELDE und ARNOLD 1976). So geht eine akute Hepatitis B meist in einen HBsAg-Trägerstatus über, der histologisch mit einer chronisch aktiven beziehungsweise chronisch persistierenden Hepatitis (CAH bzw. CPH) verbunden ist (ARNOLD et al. 1978 a; GAHL et al. 1980; HESS et al. 1979 a; RASHID 1975). GAHL und Mitarbeiter berichteten 1979 , daß 20% von 97 Dialysepatienten HBsAg-

Träger waren.

Bei den HBsAg-positiven Trägern unterscheidet man "lebergesunde" von "leberkranken", die sich auch in ihrer Infektiosität voneinander abgrenzen (ARNOLD et al. 1976 a und b, 1978 b und c; HESS et al. 1977 a; KNOLLE et al. 1976; NORDENFELT und KJELLEN 1975).

Als "lebergesunde" HBsAg-Träger werden Patienten bezeichnet, die folgendes Hepatitis B-Serologie-Befundmuster aufweisen :

HBsAg positiv	anti-HBs positiv/negativ
HBeAg negativ	anti-HBe positiv
DNA-Polymerase negativ	anti-HBc positiv/negativ

(ARNOLD et al. 1976 a und b, 1978 a und b und c, 1979; HESS et al. 1977 b; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. 1975, 1976, 1977; NORDENFELT et al. 1976).

Unter den Dialysepatienten fand man eine relativ geringe Zahl von anti-HBe-positiven, also "gesunden", HBsAg-Trägern (ARNOLD et al. 1978 a; GAHL et al. 1979 und 1980; HESS et al. 1979 a; NORDENFELT und KJELLEN 1975). Diese Patienten zeigten keinen Anhalt für eine fortbestehende Virus- beziehungsweise Dane Partikel-Synthese (ARNOLD et al. 1978 b; HESS et al. 1977; NORDENFELT und KJELLEN 1975) : HBeAg, DNA-Polymerase und Dane Partikel konnten nicht nachgewiesen werden.
1978 berichteten ARNOLD und Mitarbeiter über 50 untersuchte HBsAg-positive Dialysepatienten, bei denen in keinem Fall anti-HBe gefunden wurde (ARNOLD et al. 1978 a), unter den 50 Dialysepatienten war also kein "gesunder" Träger.

Bei der vorliegenden Studie zeigten sich 9/39 (23%) HBsAg-positive Patienten als "gesunde" Träger, dabei hatten 6 der 9 normale Transaminasen, 2 der 9 waren auch anti-HBs-positiv.

Diese sogenannten "gesunden" Träger sind entweder nicht oder nur sehr gering infektiös (ALTER et al. 1976; ARNOLD et al. 1978 b; HESS et al. 1977; NORDENFELT und KJELLEN 1975; OKADA et al. 1976).

Als "leberkranke" HBsAg-Träger werden Patienten mit folgendem Hepatitis B-Serologie-Befundmuster angesehen :

HBsAg positiv	anti-HBs negativ
HBeAg positiv	anti-HBe negativ
DNA-Polymerase positiv (Virus-spez.u. Dane Partikel-assoz.)	anti-HBc positiv (hohe Titer)

(ALTER et al. 1976; ARNOLD et al. 1976 a, 1978 a, b und c; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. 1977 und 1979).

Diese Patienten haben eine fortbestehende Virus-B-Replikation im Gewebe (ARNOLD et al. 1979; NIERMEIJER et al. 1979) und sind infektiös. So ist deutlich, daß HBsAg-Träger mit einem hohen Gehalt an Dane Partikeln oft ein Hepatitis B auf Kontaktpersonen übertragen (ALTER et al. 1975; GAHL et al. 1980; OKADA et al. 1976). Dabei werden Blut, Blutbestandteile und Körperflüssigkeiten für die Übertragung verantwortlich gemacht (ALTER et al. 1977; KABOTH et al. 1971; VILLAREJOS et al. 1974). Es korreliert ein hoher Gehalt an Dane Partikeln mit der DNA-Polymerase-Aktivität und dem Vorhandensein von HBeAg (HESS et al. 1979) und der Infektiosität (TACHIBANA et al. 1977).

Innerhalb dieser Studie konnten 29 von 39 HBsAg-positiven Trägern als "krank" einklassifiziert werden.
Dies stimmt mit Beobachtungen von MILLER und Mitarbeitern 1978 und von NORDENFELT und KJELLEN 1975 überein. Auch sie stellten fest, daß unter den HBsAg-positiven Dialysepatienten eine hohe Inzidenz von HBeAg war.

Bei 23 von 29 "kranken" Trägern war auch die Hepatitis B-Virus-spezifische DNA-Polymerase in der vorliegenden Arbeit positiv.

NORDENFELT und Mitarbeiter berichteten 1976, daß bei 21 von 22 HBeAg-positiven Patienten auch die DNA-Polymerase positiv war und daß bei keinem der HBeAg-negativen Patienten eine DNA-Polymerase gefunden werden konnte.

Auch die Ergebnisse im Rahmen dieser Studie stimmen damit überein : Bei keinem der 9 "gesunden" HBsAg-Träger konnte die DNA-Polymerase nachgewiesen werden.

HESS und Mitarbeiter berichteten 1979 ebenfalls, daß von 33 HBsAg-positiven Dialysepatienten bei 25 die DNA-Polymerase positiv war. GAHL und Mitarbeiter zeigten 1979, daß 10 von 18 HBsAg-Trägern beide Infektionsmarker, nämlich HBsAg und DNA-Polymerase, besaßen. Bei serologischen Tests, die HESS und Mitarbeiter 1979 bei 33 HBsAg-positiven Dialysepatienten vorgenommen hatten, waren 18 Patienten DNA-Polymerase-positiv, 10 davon waren zusätzlich HBeAg-positiv.

Interessant ist, daß kein Unterschied in der T-Zell-Funktion zwischen HBeAg-positiven und -negativen Patienten gefunden werden konnte (MILLER et al. 1978). Man schloß daraus, daß das Fehlen oder Vorhandensein von HBeAg eher von der Funktion des humoralen Immunsystems abhängig sei als von der des T-Zell-Systems.

Bei 2 von 125 Dialysepatienten wurde als einziger Hepatitis B-Virusmarker ein positives anti-HBc gefunden.

Auch GAHL und Mitarbeiter berichteten 1979 über acht Fälle, bei denen als einziger Hepatitis B-Virusmarker anti-HBc positiv war. Anti-HBc kann als einziger Marker einer Hepatitis B zwischen dem Verschwinden von HBsAg und dem Erscheinen von anti-HBs auftreten (ARNOLD et al. 1983; GAHL et al. 1979). Zum Zweiten persistiert anti-HBc länger als anti-HBs nach einer überstandenen Hepatitis B mit niedriger anti-HBs-Antwort (ARNOLD et al. 1983).

In beiden Fällen ist ein positives anti-HBc n i c h t als Zeichen einer Infektiosität zu betrachten (GAHL et al. 1979). Als weitere Möglichkeit dieser Serumkonstellation kommt in Frage, daß das HBsAg unter der Nachweisgrenze des RIA liegt (low level HBsAg-Träger). Das kann bedeuten, daß dieses Serum potentiell infektiös ist (ARNOLD et al. 1983; GAHL et al. 1980). Auf diese Weise kann es zu sporadischen Infektionen durch anti-HBc-positives Blut beziehungsweise Blutbestandteile kommen, zumal es meist im Prodromalstadium zu diesem Serumbefund kommt. Die frühen Antikörper gegen das HBcAg gehören vorwiegend der IgM-Fraktion an, während anti-HBc in der späten Rekonvaleszentenperiode fast ausschließlich zur IgG-Fraktion gehört. Ein persistierender hoher anti-HBc-Titer spricht für eine anhaltende Virusaktivität, auch bei nicht nachweisbarem HBsAg, ist also von gewissem prognostischen Wert bei der Beurteilung chronischer Hepatitiden (ARNOLD et al. 1978 c; DEINHARDT 1979). Diese Patienten werden "low level"-Träger genannt.

VYAS und Mitarbeiter berichteten 1982 über Hepatitis non A, non B-Fälle nach Transfusion von anti-HBc-positivem Blut. Spenderblut sollte also auch aus diesem Grund auf anti-HBc getestet werden, um so die Häufigkeit von Posttransfusionshepatitiden vom Typ non A, non B zu reduzieren.

TREPO und Mitarbeiter fanden 1980 eine Kreuzreaktion zwischen dem HBcAg und non A, non BcAg und deren Antikörper. Sie schlossen daraus auf eine antigenetische Verwandtschaft zwischen dem Hepatitis B- und non A, non B-Virus. Von anderen Autoren wurden diese Ergebnisse jedoch bezweifelt beziehungsweise konnten von ihnen nicht nachvollzogen werden.

CONRAD und Mitarbeiter beobachteten dagegen 1977 ein gehäuftes Vorkommen von Hepatitis non A, non B nach Transfusion von anti-HBs-positivem Spenderblut

Insgesamt hatten also von den 125 in diese Studie aufgenommenen Dialysepatienten 80 (64%) Hepatitis B-Virusmarker, hatten also Kontakt mit dem Hepatitis B-Virus gehabt. Dieses Ergebnis korreliert mit dem von GAHL und Mitarbeitern 1979 und 1980 : 50% der untersuchten Dialysepatienten hatten einen Hepatitis B-Virusmarker (GAHL et al. 1979), es konnte sogar bei über der Hälfte der Patienten der Nachweis einer überstandenen beziehungsweise fortbestehenden Hepatitis B-Virusinfektion erbracht werden (GAHL et al. 1980). SZMUNESS und Mitarbeiter berichteten 1974, daß 51% der Dialysepatienten Anzeichen einer früheren beziehungsweise fortbestehenden Hepatitis B-Infektion aufwiesen.

Wie BRYAN 1980, GMELIN und Mitarbeiter 1980, JUNGE 1976 und SZMUNESS und Mitarbeiter bereits 1977 erwähnten, konnte auch in dieser Studie festgestellt werden, daß die Hepatitis A keine wesentliche Rolle bei Dialysepatienten spielt. Signifikante Titeranstiege des anti-HAV konnten nicht festgestellt werden. 92 von 125 Dialysepatienten (74%) hatten jedoch positive anti-HAV-Titer, hatten also Kontakt mit dem Hepatitis A-Virus gehabt. GMELIN und Mitarbeiter stellten 1980 bei 96% der Zentrums- und bei 81% der Heimdialysepatienten einen positiven anti-HAV-Titer fest. SZMUNESS und Mitarbeiter beobachteten 1977, daß 48% der Dialysepatienten einen positiven anti-HAV-Titer aufzeigten, wobei kein Unterschied in der Häufigkeit zu sozioökonomisch vergleichbaren freiwilligen Blutspendern bestand, die nie Kontakt zu Dialyseeinheiten hatten. Auch bei den Untersuchungen von GMELIN 1980 ergab sich eine hohe Prävalenz von anti-HAV bei Dialysepatienten. Dabei bestanden nur signifikante Unterschiede in der Häufigkeit zwischen Dialysepatienten und der Kontrollgruppe bis zu einer Altersgrenze von 40 Jahren. Eine altersabhängige Häufigkeit von anti-HAV wurde auch schon 1974 von SZMUNESS und Mit-

arbeitern berichtet. Weiterhin wurde beobachtet, daß keine Korrelation zwischen dem Vorkommen von anti-HAV und der Dauer der Dialysebehandlung festzustellen sei (GMELIN et al. 1980; SZMUNESS et al. 1977). Das Vorkommen von anti-HAV-Titern war ebenfalls gleich bei Individuen mit der Vorgeschichte einer Bluttransfusion oder sonstigen Blutkontaktes beziehungsweise bei Individuen ohne eine derartige Anamnese (GMELIN et al. 1980; SZMUNESS et al. 1977).

Zum Ausschluß einer Begleithepatitis durch eine Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektion wurden die entsprechenden Komplementbindungsreaktionen beziehungsweise der Paul-Bunnell-Test durchgeführt.
In keinem Fall ergab sich eine signifikante Titererhöhung. Auch laut Literaturangaben sind solche Begleithepatitiden relativ selten. COREY und Mitarbeiter berichteten 1975 von 11 Dialysepatienten aus einem Pool von 40 mit klinischen Zeichen einer Hepatitis. Bei 10 der 11 Patienten wurde eine Begleithepatitis aufgrund einer Epstein-Barr-Virusinfektion festgestellt.

Im Rahmen der Ausschlußdiagnostik wurde weiterhin eine autoimmunbedingte Lebererkrankung ausgeschlossen. Es wurden ANF, AMA und LMA bestimmt, die jedoch keine signifikanten Titeranstiege zeigten.

KNOLLE und Mitarbeiter berichteten 1976 über Autoimmunphänomene bei HBsAg-positiver und -negativer CAH. Sie traten in nur geringer Zahl niedertitrig und passager auf. ARNOLD berichtete 1976 (c), daß in 30-40% ANA bei CAH gefunden wurden, bei Hepatitis B-Virus-induzierten Hepatitiden sind Autoimmun-

phänomene jedoch selten (ARNOLD et al. 1978 c), laut MEYER ZUM BÜSCHENFELDE und Mitarbeitern (1976 b) weniger als 10%. Darunter waren in 55% die HBsAg-negativen autoimmunen CAH, von denen hauptsächlich Frauen betroffen waren, und in 16% die HBsAg-positiven CAH ANA-positiv, letztere jedoch nur transitorisch und niedertitrig. GAHL und Mitarbeiter beobachteten 1979, daß annähernd 20% der Dialysepatienten niedrige ANA-Titer besaßen. Bei 15 von 44 Dialysepatienten ohne Hepatitis B-Virusinfektion waren ANA positiv. Vergleichbares zeigten auch SHALDON und Mitarbeiter 1976.

In der vorliegenden Arbeit waren 4 von 39 HBsAg-positiven CAH und 3 von 86 HBsAg-negativen CAH mit einem Titer von kleiner als 1:20 ANA-positiv.
AMA konnte nur in einem HBsAg-negativen Fall mit einem Titer von kleiner als 1:10 gefunden werden.

ARNOLD beobachtete in 26 bis 35% positive AMA mit niedrigen Titern bei autoimmunen CAH (ARNOLD 1976 c und 1978 c).

LMA konnten bei unserem Kollektiv von Dialysepatienten in keinem Fall nachgewiesen werden.
LMA sind spezies-unspezifische Antikörper gegen ein Antigen der hepatozellulären Plasmamembran mit weitgehender Krankheitsspezifität (ARNOLD et al. 1978 c). Das Vorhandensein von LMA ist also eng korreliert mit der autoimmunen CAH (MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. 1979) : In 27 von 72 Fällen einer HBsAg-negativen CAH wurden LMA gefunden.

Rheumafaktoren sind häufige Begleitphänomene chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen. Sie weisen auf die Präsenz zirkulierender Immunkomplexe hin (MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. 1976 b).
Rheumafaktoren waren in dieser Arbeit in keinem Fall nachweisbar. Somit konnten falsch positive Ergebnisse von nachgewiesenem Hepatitis non A, non B-Virus-assoziiertem Ag ausgeschlossen werden.

Bei 21 der 125 von uns untersuchten Dialysepatienten (16,8%) konnte ein Hepatitis non A, non B-Virus-assoziiertes Antigen mittels eines "Solid phase"RIA nachgewiesen werden. Diese Patienten verteilten sich folgendermaßen auf die sechs einzelnen Dialyseeinheiten:

- 2 Patienten in Einheit B
- 3 Patienten in Einheit Ch
- 8 Patienten in Einheit K
- 3 Patienten in Einheit St
- 5 Patienten in Einheit S.

Die mit dem "Solid phase"RIA gewonnenen positiven Reaktionen bei Hepatitis non A, non B-Fällen wurden in dieser Arbeit auf ein non A, non B-assoziiertes Antigen bezogen. Die Natur dieses Antigens ist allerdings noch völlig offen. Weitere Charakterisierungsversuche sind bisher wenig erfolgreich verlaufen : Elektronenmikroskopisch sind keine virusähnlichen Partikel zu fassen. Im Cäsiumchloridgradienten hat sich eine Anreicherung bei einer Dichte von 1,31 gezeigt, ohne daß eine weitere Charakterisierung bisher möglich gewesen wäre (ARNOLD 1983 in press). Die Annahme einiger Autoren, daß es sich bei den positiven Reaktionen um anti-gamma-Globulin-Faktoren (Rheumafaktoren) handele, hat sich für unsere Patientengruppe nicht bestätigt. Die Tests auf Rheumafaktoren waren negativ.

Zwei der Hepatitis non A, non B Ag-positiven Patienten hatten gleichzeitig eine Hepatitis B-Virusinfektion :
Den einen Patienten konnte man aufgrund seiner serologischen Hepatitis B-Virusmarker als "gesunden", den anderen als "kranken" HBsAg-Träger klassifizieren.

Von den übrigen 19 Hepatitis non A, non B Ag-positiven Patienten hatten 7 außerdem Hepatitis B-Virusmarker.

Auch AVRAM und Mitarbeiter (1979), BÜHLER und Mitarbeiter (1980), COURSAGET und Mitarbeiter (1978), DEANE und Mitarbeiter (1981) sowie GALBRAITH und Mitarbeiter (1975 und 1979) berichteten über die zunehmende Bedeutung der Hepatitis non A, non B bei Dialysepatienten. AVRAM und Mitarbeiter (1979) beobachteten 100 Dialysepatienten über ein Jahr lang inbezug auf das Auftreten einer Hepatitis non A, non B. 5 von 100 Patienten entwickelten zeitweilig erhöhte Transaminasen verbunden mit anderen klinischen Manifestationen einer Hepatitis. Bei keinem der Patienten konnte eine Hepatitis A, Hepatitis B beziehungsweise eine Begleithepatitis durch eine Cytomegalie- oder Mononukleose-Infektion festgestellt werden. Man ordnete diese Fälle also einer Hepatitis non A, non B zu.
Auch BÜHLER und Mitarbeiter fanden 1980 acht Dialysepatienten mit erhöhten Transaminasen. Wegen fehlender serologischer Marker für Hepatitis A und B sowie eine Begleithepatitis wurde die Hepatitis-Endemie als non A, non B-Virus-bedingt angesehen.

Von den 125 in die Studie aufgenommenen Dialysepatienten konnten in 12 Fällen Leberbiopsien gewonnen werden.
Diese Biopsien wurden auf das Vorkommen von Hepatitis B-Virus-Antigenen, nämlich auf HBsAg, HBcAg und HBeAg sowie auf IgG untersucht.
Der Nachweis von Hepatitis B-Virus-Antigenen im Serum und Lebergewebe ermöglicht die Einteilung von verschiedenen Verlaufsformen beziehungsweise Gruppen von Hepatitis-Erkrankungen. So führen diese Befunde in Ergänzung zu den serologischen Ergebnissen zu einer besseren Differenzierung von HBsAg-positiven Lebererkrankungen (ARNOLD 1976 c).

Das HBsAg läßt sich im Zytoplasma von Hepatozyten nachweisen (ARNOLD et al. 1975 a). In besonders großer Intensität findet man es bei "gesunden" HBsAg-Trägern, weniger bei HBsAg-positiver CAH beziehungsweise CPH sowie bei einer akuten Hepatitis. Das HBcAg findet man im Zellkern (ARNOLD et al. 1975 a) : Es läßt sich bei einer akuten HBsAg-positiven Hepatitis in der Frühphase sowie bei einer HBsAg-positiven CAH oder CPH und bei HBsAg-positiven Dialysepatienten nachweisen (ARNOLD 1976 c).

Auch das HBeAg findet man in Zellkernen von Hepatozyten. Bei einer HBsAg-positiven CAH wurde eine in vivo-Bindung von IgG an HBcAg in Leberzellkernen und eine granuläre IgG-Bindung an Antigene der Plasmamembran gefunden (MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. 1977). Daraus schloß man, daß das IgG wahrscheinlich dem anti-HBc entsprach.

Aufgrund des immunologischen Gewebemusters lassen sich, genau wie durch serologische Ergebnisse, zwei Gruppen von HBsAg-positiven Trägern unterscheiden :

"Gesunde" HBsAg-Träger, die sowohl serologisch als auch immunhistologisch keine Anzeichen einer fortbestehenden Virusreplikation haben, und "kranke" HBsAg-Träger, die im Gegensatz dazu Anzeichen einer persistierenden Virus-B-Replikation im Gewebe zeigen (ARNOLD et al. 1975, 1976 a und b, 1978 b und c, 1979 a; BAUMANN et al. 1976; HESS et al. 1977 a; KNOLLE et al. 1976; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. 1976 a).

"Gesunde" HBsAg-Träger haben folgendes Befundmuster :

a) serologisch	HBsAg	positiv
	anti-HBe	positiv
b) immunhistologisch	HBsAg	positiv
	HBcAg	negativ
	HBeAg	negativ
	IgG	negativ

"Kranke" HBsAg-Träger beziehungsweise Patienten mit einer HBsAg-positiven CAH / CPH zeigen dagegen folgende Hepatitis B-Virusmarker :

a) serologisch	HBsAg	positiv
	HBeAg	positiv
b) immunhistologisch	HBsAg	positiv
	HBcAg	positiv
	HBeAg	positiv
	IgG	positiv

(siehe dazu auch nachfolgende Gesamtübersicht, Seite 75, der immunhistologischen und serologischen Charakteristika beider Typen von HBsAg-Trägern; ARNOLD et al. 1983).

ARNOLD und Mitarbeiter berichteten 1979 (a), daß bei 65 von 67 serologisch HBeAg-positiven CAH- und CPH-Patienten HBcAg und HBeAg im Hepatozytenzellkern gefunden werden konnten. Jedoch bei keinem von 45 HBsAg-positiven Trägern mit anti-HBe-positivem Serum, "gesunde" Träger, wurde HBcAg oder HBeAg immunhistologisch nachgewiesen. 1978 (b) berichteten ARNOLD und Mitarbeiter über 4 von 5 "kranken" HBsAg-Trägern beziehungsweise über 6 von 9 Patienten mit HBsAg-positiver CAH / CPH, bei denen HBcAg im Zellkern gefunden wurde.
Es besteht also eine enge Assoziation von HBeAg und HBcAg im Lebergewebe (ARNOLD et al. 1978 c; HOPF et al. 1976; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. 1976 c).
Desweiteren besteht eine enge Korrelation zwischen HBeAg im Serum und HBcAg im Hepatozytenkern (ARNOLD et al. 1976 a und b) : Bei 27 von 29 serologisch HBeAg-positiven Patienten konnte HBcAg im Gewebe festgestellt werden (so auch HESS et al. 1977). Die Korrelation von HBeAg im Serum und HBcAg im Gewebe gibt also Information über die Chronizität und Aktivität von HBsAg-positiven Lebererkrankungen (ARNOLD et al. 1976 a und b, 1977; HESS et al. 1977 a).

ARNOLD und Mitarbeiter meinten 1979 (a), daß aufgrund der guten Korrelation zwischen dem serologischen Nachweis von HBeAg beziehungsweise anti-HBe und dem immunhistologischen Nachweis von HBeAg und HBcAg die immunhistologische Untersuchung auf HBeAg und HBcAg zum Teil überflüssig geworden sei.

Die Ergebnisse im Rahmen dieser Arbeit korrelieren nicht in allen Fällen mit dem oben Erwähnten : Von den 4 serologisch HBsAg- und HBeAg-positiven Patienten konnte nur bei 2 Biopsien ebenfalls HBcAg und HBeAg immunhistologisch nachgewiesen werden.

ARNOLD und Mitarbeiter zeigten 1975 (a und b) und 1976 (c) auf, daß bei den meisten HBsAg-positiven Leberbiopsien, die auch HBcAg-positiv waren, IgG im Zellkern nachgewiesen werden konnte (auch MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. 1979). Aufgrund der Koinzidenz von HBcAg und IgG im gleichen Zellkern nahm man an, daß das IgG anti-HBc repräsentiere.

Dies steht in Kontrast zu den Ergebnissen dieser Arbeit : Hier konnte nur bei 2 von 4 HBsAg-positiven Biopsien IgG nachgewiesen werden, wobei in beiden Fällen HBcAg und HBeAg negativ war.

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE und Mitarbeiter berichteten 1976 (b) davon, daß man an Hepatozytenmembranen fixiertes IgG bei HBsAg-positiven und -negativen CAH gefunden hätte, was auf eine eventuell virusunabhängige Induktion des IgG schließen lassen könnte. IgG wurde außerdem nur bei chronischen Verläufen gefunden. Insofern ließe sich ein Übergang von einer akuten in eine chronische Lebererkrankung früh feststellen. Eine Fixation von IgG wurde nie bei "gesunden" HBsAg-Trägern festgestellt (MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. 1979).

Übersicht immunologischer und serologischer Charakteristika beider Typen von HBsAg-Trägern :

	"gesunde" HBsAg-Träger	HBsAg-positive CAH / CPH
Lebermorphologie	normal	CAH / CPH
Leberenzyme	normal	erhöht
Immunhistologie:		
HBsAg	xx	x
HBcAg	-	x
HBeAg	-	x
Serologie:		
HBsAg	x	x
anti-HBs	-	-
anti-HBc	x	x
anti-HBe	x	-
HBeAg	-	x
DNA-Polymerase	-	x
Dane Partikel	-	x

x = positiv - = negativ

(aus ARNOLD et al. 1983)

Hepatitis-Prophylaxe :

Die Hepatitis in Zentren für Dauerdialysepatienten ist ein noch nicht vollständig gelöstes Problem.
Da die Hepatitis A in Dialyseeinheiten nur eine geringe Rolle spielt, soll hier hauptsächlich die Prävention von Hepatitis B und non A, non B behandelt werden.
Man muß davon ausgehen, daß eine Hepatitis vorwiegend durch personelle, apparative und instrumentelle Querinfektionen verbreitet wird. Zu deren Vermeidung gibt THIELER (1979, Teil I) bestimmte räumliche Empfehlungen und Ausstattungsvorschläge für Dialyseeinheiten. Er fordert zum Beispiel separate Dialyseeinheiten mit jeweils eigenem Personal für akute beziehungsweise chronische Dialysepatienten, jeweils eigene Geräte sowie sogenannte "gelbe" Einheiten für HBsAg-positive Patienten mit dazugehörigem eigenen Personal. Das Personal für "gelbe" Einheiten sollte möglichst anti-HBs-positiv beziehungsweise HBsAg-positiv sein. Außerdem nennt er allgemeine hygienische Maßnahmen. Die künstliche Niere, der Dialysator, beziehungsweise die Teile des extrakorporalen Kreislaufs sollten ebenfalls bestimmte Anforderungen erfüllen. Weitere Empfehlungen geben BRYAN (1980), DEANE und Mitarbeiter (1981), GAHL und Mitarbeiter (1979) und MARMION und Mitarbeiter (1972). Desweiteren sollte nur Einmalmaterial verwendet werden. Der sicherste Hepatitis-Schutz ist wohl die Heimdialyse (THIELER et al. 1979, Teil III). HBsAg-positive Patienten sollten speziell für die Heimdialyse trainiert werden, um eine Hepatitis-Endemie in einem Dialysezentrum zu vermeiden. Jedoch fanden GAHL und Mitarbeiter 1980 bei ihrer Untersuchung kein niedrigeres Vorkommen von Hepatitis B bei Heimdialysepatienten als bei stationären beziehungsweise in einem Zentrum dialysierten Patienten. Wahrscheinlich läßt sich dieses Phänomen auf die

sich immer mehr verbreitende Feriendialyse zurückführen. JACOBS und Mitarbeiter berichteten 1977, daß 22% der Zentrumsdialysepatienten und 12% der Heimdialysepatienten irgendwann einmal HBsAg-positiv waren.
Regelmäßige Laborkontrollen und Tests auf Hepatitis B-Virusmarker sollten durchgeführt werden.

Da gesichert ist, daß die Anwesenheit von Antikörpern gegen das Hepatitis A-Virus (anti-HAV) und gegen das HBsAg (anti-HBs) eine Immunität gegen die entsprechenden Hepatitiden bewirkt, ist also eine passive Immunisierung mit den entsprechenden Antikörpern möglich (ALTER et al. 1975; DESMYTER et al. 1975; PRINCE et al. 1975; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE 1975). In 80 bis 90% der Fälle tritt ein Impfschutz auf, der für ca. 3 bis 6 Monate persistiert (BRYAN 1980). Der Vorteil besteht in einem sofortigen Schutz.

Die passive Immunisierung gegen Hepatitis A erfolgt durch eine ein- oder mehrmalige Injektion eines normalen, gepoolten Immunserumglobulins (ARNOLD 1982). Bei bereits erfolgter Hepatitis A-Infektion kann bei frühzeitiger Gabe, das heißt innerhalb von ein bis zwei Wochen nach Infektion, noch in der Inkubationsperiode eine teilweise Protektion erreicht werden (ARNOLD 1982).

Die Wirksamkeit einer passiven Immunisierung gegen Hepatitis B mit anti-HBs-angereichertem Immunglobulin konnte für Dialysepatienten in randomisierten Doppelblindstudien gezeigt werden (DESMYTER et al. 1975; PRINCE et al. 1975).
Auch bei Dialysepersonal waren die Ergebnisse zufriedenstellend. Prinzipiell gibt es das Standardimmunglobulin (SIG) und das Hepatitis B-Hyperimmunglobulin (HBIG), welches dem SIG in seiner Wirksamkeit überlegen ist (BRYAN 1980; DESMYTER et al. 1975; PRINCE et al. 1975). Letzteres wird von Blutspendern mit hohem anti-HBs-Gehalt gewonnen. Außerdem enthält es hohe anti-HBc-Titer.

Eine passive Immunisierung ist indiziert bei :

- Exposition mit HBsAg-positivem Blut
- Dialysepersonal nach Inokulation
- Dialysepatienten nach frischer Inokulation im Zentrum
- Intimpartnern von HBsAg-positiven Patienten sowie HBsAg-positivem Personal
- chronischen Dialysepatienten, die neu ins Programm aufgenommen werden und eine Separierung zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Patienten nicht möglich ist.

Dabei ist Voraussetzung, daß die betreffenden Personen nicht HBsAg-positiv sind. Die Immunisierung sollte innerhalb von 48 Stunden nach Exposition erfolgen.

Über eine passive Immunisierung gegen Hepatitis non A, non B mit Standardimmunglobulin wurde berichtet (BRYAN 1980), sie scheint jedoch nur beschränkt möglich. Eine teilweise Verhütung ikterischer Erkrankungen wurde beschrieben (BRYAN 1980; DEINHARDT 1979).

Die aktive Immunisierung erfolgt prinzipiell mit einem atenuierten Virus oder inaktiviertem Virus-Antigenen. Ein Impfschutz tritt erst nach erfolgter Immunantwort mit Antikörperbildung ein, ein Langzeitschutz ist jedoch gewährleistet. Es gibt allerdings auch Personen, die keine Antikörper bilden und somit keinen Impfschutz bekommen, sogenannte "nonresponder". Dies gilt auch für sekundär immundefekte Patienten wie Dialysepatienten.

Bis jetzt gibt es noch keine Möglichkeit einer aktiven Immunisierung gegen das Hepatitis A-Virus. Da man jedoch inzwischen das Hepatitis A-Virus in verschiedenen Zellsystemen züchten kann, wird es in Zukunft einen Impfstoff mit abgetöteten oder atenuierten Hepatitis A-Viren geben.

Gegen die Hepatitis B gibt es inzwischen eine Vakzine, die von HBsAg-positivem Plasma gewonnen wird (DEINHARDT 1979). Sie ist durch Übertragung des inaktivierten und somit nicht infektiösen HBsAg immunogen und führt bei 96 bis 98% von gesunden Personen zu einer aktiven Immunisierung (ARNOLD 1982). BUYNAK und Mitarbeiter berichteten schon 1976 über eine aktive Immunisierung von Schimpansen. Diese entwickelten nach dreimaliger subcutaner Gabe von Vakzine Antikörper und waren gegen die intravenöse Gabe von lebendem menschlichen Hepatitis B-Virus geschützt. CROSNIER und Mitarbeiter veröffentlichten 1981 eine randomisierte Doppelblindstudie mit HBsAg-Vakzine in französischen Dialyseeinheiten : Es wurden 164 Personen des medizinischen Personals mit drei Impfungen in monatlichen Abständen mit 154 Personen verglichen, die Injektionen mit einem Placebo bekommen hatten. Von der ersten Gruppe entwickelte keiner eine Hepatitis B innerhalb des Zeitraumes von 63 Tagen nach der Erstinjektion. Dagegen entwickelten 19 Probanden der zweiten Gruppe (Placebo) eine Hepatitis B.
Auch die bei Dialysepatienten durchgeführte Studie ergab ähnliche Ergebnisse. 21% der Vakzine-Gruppe und 45% der Placebo-Gruppe bekamen eine Hepatitis B, wobei nur 2 Infektionen der Vakzine-Gruppe, dagegen aber 12 der Placebo-Gruppe nach der dritten Injektion auftraten. Bei 94% des gesunden Personals, jedoch nur bei 60% der Dialysepatienten konnte eine Immunantwort nachgewiesen werden.
STEVENS und Mitarbeiter beobachteten 1980, daß 80% der Dialysepatienten, die zwei- oder dreimal aktiv immunisiert worden waren, innerhalb von 6 Monaten mit einer Antikörperbildung reagierten. Nach einer weiteren Boosterdosis nach einem halben Jahr konnte bei insgesamt 89% der Dialysepatienten eine Immunantwort nachgewiesen werden. Die anti-HBs-Titer waren nach dreimaliger Impfung höher als nach zweimaliger Impfung.

Höhere, das heißt doppelte Dosen (zum Beispiel MSD 40 µg) beziehungsweise vier statt drei Dosen aktiver Immunisierung bewirken also auch bei sekundär immungeschwächten Patienten, zum Beispiel Dialysepatienten, eine gute Immunantwort (ARNOLD 1982).
Kritisch muß man anmerken, daß theoretisch ein Risiko durch eine gewisse Restinfektiosität der Vakzine besteht. Diese Restinfektiosität kann einerseits durch nicht völlig inaktivierte Hepatitis B-Viren, zum Zweiten durch nicht inaktivierte Hepatitis non A, non B-Viren bedingt sein. Sie muß also durch mehrere Inaktivierungsschritte möglichst eliminiert werden.
Es sollten folgende Personengruppen aktiv geimpft werden :

- Hepatitis B-gefährdetes medizinisches und zahnmedizinisches Personal, besonders Personal in Dialyseeinheiten, onkologischen Abteilungen, chirurgischen Stationen, Laboratorien und Blutbanken sowie Reinigungspersonal in oben genannten Einrichtungen,
- Dialysepatienten sowie Patienten mit häufigen Transfusionen (z. B. Hämophilie-Patienten) sowie Patienten vor großen chirurgischen Eingriffen,
- Personen mit engem Kontakt zu Hepatitis B-Virus-positiven Personen,
- Neugeborene von HBsAg-positiven Müttern,
- Risikogruppen, wie Drogenabhängige , Tumorpatienten mit geschwächter Immunabwehr etc.,
- etc..

Eine aktiv-passive Simultanimmunisierung hat den Vorteil des sofortigen passiven Schutzes, der in einen lang andauernden Schutz durch aktive Immunisierung übergeführt wird (ARNOLD 1982; ZACHOVAL 1982).
SZMUNESS und Mitarbeiter berichteten 1981, daß der Antikörpertiter bei den drei folgenden Gruppen Immunisierter nicht dif-

ferierte :

- aktive Immunisierung einen Monat nach passiver Immunisierung,
- simultane Immunisierung,
- nur aktive Immunisierung.

Bei Dialysepatienten sollte vor Beginn der Dialyse eine solche aktiv-passive Immunisierung durchgeführt werden.

Eine aktive Immunisierung gegen eine Hepatitis non A, non B steht noch in der Zukunft.
Die Hepatitis non A, non B wird erst ausgeschaltet werden können, wenn spezifische Testsysteme zum routinemäßigen Nachweis einer Hepatitis non A, non B vorhanden sind.

Bisher stellte das Hauptproblem die Diagnose einer Hepatitis non A, non B dar. In den letzten Jahren wurden von verschiedenen Autoren unterschiedliche Methoden zum Nachweis eines non A, non B-assoziierten Ag-Ak-Systems beschrieben :

- Immundiffusionsmethoden (SHIRACHI et al. 1978; TABOR et al. 1979; TREPO et al. 1980; VITVITSKI et al. 1979),
- Counter-Elektrophorese (TABOR et al. 1979),
- Immunofluoreszenz-Techniken (ARNOLD et al. 1979 b und 1980; KABIRI et al. 1979),
- Elektronenmikroskopie (COURSAGET et al. 1979),
- Encyme linked immunoassay = ELISA (DUERMEYER 1982),
- Radioimmunoassay (ARNOLD et al. 1979 b und 1980; PRINCE et al. 1978).

Die meisten der oben genannten Testsysteme waren jedoch nicht in der Lage, identische non A, non B-Ag-Ak-Systeme zu bestimmen (ALTER et al. 1982; ARNOLD et al. 1983; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Testsystem, nämlich ein "Solid phase"-Radioimmunassay, verwendet, das aufgrund einer Hepatitis non A, non B-Epidemie in einer Plasmaphereseeinheit 1977 geschaffen werden konnte (ARNOLD et al. 1979 b und 1980). Bei dieser Hepatitis non A, non B-Epidemie konnte man im Gegensatz zu sonstigen sporadischen Fällen davon ausgehen, daß es sich ausschließlich um Hepatitiden vom Typ non A, non B handelte, die nur durch e i n non A, non B-Virus entstanden waren. So konnte e i n e Gruppe von Hepatitiden vom Typ non A, non B abgegrenzt werden. Mittels dieses "Solid phase"-RIA konnten über 63% von non A, non B-positiven Seren, die in einer Studie enthalten waren, herausgefunden werden (ALTER et al. 1982; ARNOLD et al. 1983 und 1983 in press).

Auch bei den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit muß man davon ausgehen, daß der angewandte "Solid phase"-RIA nur für e i n e Gruppe von non A, non B-Viren spezifisch war und somit auch nur e i n e Gruppe von Hepatitiden vom Typ non A, non B abgegrenzt werden konnte.

Obwohl die erzielten Ergebnisse mit dem "Solid phase"-RIA (ARNOLD et al. 1979 b und 1980) und dem ELISA (DUERMEYER 1982) vielversprechend sind, ist man wohl noch weit entfernt von einem routinemäßigen, käuflichen Testsystem auf ein Hepatitis non A, non B-Ag-Ak-System, zumal die bisher verwandten Tests nur reine Labortests sind (ARNOLD et al. 1983; ARNOLD 1983 in press; ARNOLD et al. 1983 in press).
Zur Erzielung einer absoluten Spezifität der Tests, das heißt, daß alle Gruppen von Hepatitis non A, non B-Viren voneinander abgegrenzt werden können, bedarf es noch weiterer Untersuchungen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollten die Inzidenz sowie serologische und immunologische Befunde bei Hepatitis B und Hepatitis non A, non B bei Dialysepatienten untersucht werden, da die Hepatitis non A, non B eine zunehmend wichtigere Rolle neben der Hepatitis B in Dialyseeinheiten spielt.
Da bisher geeignete serologische Tests zum Nachweis eines Hepatitis non A, non B-Virus-assoziierten Antigens beziehungsweise Antikörpers fehlten, war man bisher lediglich auf eine Ausschlußdiagnostik angewiesen. In den letzten Jahren wurden jedoch verschiedentlich Testmethoden zum Nachweis eines Hepatitis non A, non B-Virus-assoziierten Antigen-Antikörper-Systems beschrieben, die jedoch meist nicht in der Lage waren, identische Antigen-Antikörper-Systeme zu bestimmen.

In dieser Arbeit wurden die Seren von 124 Dialysepatienten von sechs Dialyseeinheiten in West-Berlin untersucht, die von insgesamt 463 dort betreuten Dialysepatienten anhand der Laborwerte ihrer Routine-check-lists nach folgenden Kriterien herausgesucht worden waren :

a) alle HBsAg-positiven Patienten,
b) Patienten mit auf das Zweifache der Normalwerte angestiegenen Transaminasen,
c) Patienten mit Verdacht auf eine Hepatitis non A, non B.

Ein Dialysepatient mit Verdacht auf eine Hepatitis non A, non B kam noch aus der Bundesrepublik hinzu.
Zusätzlich konnten 12 Leberbiopsien immunhistologisch untersucht werden.
Die Seren wurden zum Ausschluß beziehungsweise Nachweis einer Hepatitis B, Hepatitis A, einer Begleithepatitis aufgrund einer Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektion und einer autoimmunbedingten Hepatitis untersucht.

Außerdem wurden sie auf ein Hepatitis non A, non B-Virus-assoziiertes Antigen mittels eines "Solid phase"-RIA getestet.

Von den 463 Dialysepatienten waren 39 HBsAg-positiv (8,4%), der Anteil der HBsAg-positiven Patienten an den 125 in die Studie aufgenommenen betrug 31% (39 von 125). Darunter konnte man 9 von den 39 HBsAg-positiven Patienten als "gesunde" und 29 als "kranke" HBsAg-Träger klassifizieren. Bei 2 der 125 Dialysepatienten wurde als einziger Hepatitis B-Virusmarker ein positives anti-HBc gefunden. Insgesamt hatten 80 der 125 Patienten (64%) Hepatitis B-Virusmarker.

Die Hepatitis A spielte auch in dieser Arbeit keine wesentliche Rolle : Signifikante Titeranstiege von anti-HAV konnten nicht gefunden werden, jedoch hatten 92 der 125 Dialysepatienten (74%) positive anti-HAV-Titer.

In keinem Fall ergab sich eine signifikante Titererhöhung bei den Komplementbindungsreaktionen beziehungsweise beim Paul-Bunnell-Test auf eine Cytomegalie-, Herpes- oder Epstein-Barr-Virusinfektion.

Auch eine autoimmunbedingte Begleithepatitis konnte in allen Fällen ausgeschlossen werden, es zeigten sich keine signifikanten Titeranstiege auf ANF,AMA und LMA. Ebenfalls waren in keinem Fall Rheumafaktoren nachweisbar.

Bei 21 der 125 Dialysepatienten (16,8%) konnte mittels des "Solid phase"-RIA e i n Hepatitis non A, non B-Virus-assoziiertes Antigen nachgewiesen werden. Zwei Patienten hatten gleichzeitig eine Hepatitis B-Virusinfektion - den einen konnte man als "gesunden", den anderen als "kranken" HBsAg-Träger klassifizieren. Von den restlichen 19 Patienten hatten 7 außerdem Hepatitis B-Virusmarker.

12 Leberbiopsien wurden auf Hepatitis B-Virus-Antigene untersucht. Bei 2 der 4 serologisch HBs- und HBeAg-positiven Patienten konnten auch immunhistologisch HBc- und HBeAg nachgewiesen werden. Bei 2 der 4 HBsAg-positiven Biopsien konnte IgG gefunden werden, in beiden Fällen waren jedoch HBc- und HBeAg negativ.

Zusammenfassend muß man zu den vorliegenden Ergebnissen sagen, daß der hier zur Anwendung gekommene "Solid phase"-RIA nur e i n e Gruppe von Hepatitiden non A, non B abgrenzen konnte, die aber immerhin 16,8% (21 von 125) des untersuchten Pools ausmachte. Allerdings bedarf es noch weiterer Untersuchungen, um eine absolute Spezifität dieses sowie anderer Testsysteme auf Hepatitis non A, non B-Virus-assoziierte Antigene beziehungsweise Antikörper zu erzielen.

6 LITERATUR

ALTER, H.J.; PURCELL, R.H.; FEINSTONE, S.M.
(1981 b) Non-A, non-B hepatitis. An analysis of its chronicity, of its relationship to cytomegalovirus, and the ability to detect carriers by "specific" and "non-specific" test methods.

in: Szmuness, W.; Alter, H.J.; Maynard, J.E.
Proceedings of the 1981 International Symposium on Viral Hepatitis
Franklin Institute Press, Philadelphia, 1981

ALTER, H.J.; PURCELL, R.H.; FEINSTONE, S.M.; TEGTMEIER, G.E.
(1981 a) Non-A, non-B hepatitis. Its relationship to cytomegalovirus, to chronic hepatitis, and to direct and indirect test methods.

in: Szmuness, W.; Alter, H.J.; Maynard, J.E.
Proceedings of the 1981 International Symposium on Viral Hepatitis
Franklin Institute Press, Philadelphia, 1981

ALTER, H.J.; HOLLAND, P.V.; PURCELL, R.H.; POPPER, H.
Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis.
Lancet, 459-463, 1978

ALTER, H.J.; PURCELL, R.H.; HOLLAND, P.V.; FEINSTONE, S.M.; MORROW, A.G.; MORITSUGU, Y.
Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis.
Lancet II, 838-841, 1975

ALTER, H.J.; SEEF, L.B.; KAPLAN, P.M.; Mc AULIFFE, V.J.; WRIGHT, E.C.; GERIN, J.L.; PURCELL, R.H.; HOLLAND, P.V.; ZIMMERMAN, H.J.

Type B hepatitis : the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure.

New Engl. J. Med. 295, 909-913, 1976

ARNOLD, W.
(1976 d)

Die Anwendung der Immunfluoreszenz (fluoreszierende Antikörpertechnik) in der klinischen Immunologie. I Erläuterungen zur Methodik.

Immunität und Infektion 4, 84-89, 1976

ARNOLD, W.
(1976 c)

Die Anwendung der Immunfluoreszenz (fluoreszierende Antikörpertechnik) in der klinischen Immunologie. II Befunde und ihre Bedeutung.

Immunität und Infektion 4, Nr. 3, 126-140, 1976

ARNOLD, W.

Aktive und passive Immunprophylaxe bei Hepatitisvirus-Infektionen.

Dtsch. Ärztebl. (B) 79, Nr. 50, 31-33, 1982

ARNOLD, W.
(1983 in press)

Serologische und morphologische Befunde der Hepatitis non-A, non-B.

Dtsch. med. Wschr. im Druck, 1983

ARNOLD, W.; (1979 a) HESS, G.; DORMEYER, H.H.; GAHL, G.M.; HOFFMANN, H.G.; KNOLLE, J.; SCHÖNBORN, H.

Radioimmunologischer Nachweis von HBeAg/anti-HBe bei HBsAg-positiven Lebererkrankungen und gesunden HBsAg-Trägern.

Z. Gastroenterolog. 17; 704-712; 1979

ARNOLD, W.; (1978 a) HESS, G.; HÜTTEROTH, T.H.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Hepatitis B-virus markers and immune complexes in HBsAg-positive patients on hemodialysis.

Acta gastroent. 25, Nr. 6; 438-443; 1978

ARNOLD, W.; HESS, G.; POROLLA, T.

Viral hepatitis - An update.

in: Csomos, G.; Thaler, H.
Clinical Hepatology
Springer-Verlag, 210-235; 1983

ARNOLD, W.; (1978 b) HESS, G.; PURCELL, R.H.; KAPLAN, P.H.; GERIN, J.L.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Anti-HBc, HBeAg and DNA-Polymerase activity in healthy HBsAg-carriers and patients with inflammatory liver diseases.

Klin. Wschr. 56; 297-303; 1978

ARNOLD, W.; (1978 c) HOPF, U.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.
Immunologische Diagnostik chronischer Lebererkrankungen.

Dtsch. med. Wschr. 103; 403; 1978

ARNOLD, W.; MAYERSBACH, H.

Changes in the solubility of immunoglobulins after fluorescent labeling and its influence on immunofluorescent techniques.

J. Histochem. Cytochem. 20; 975-985; 1972

ARNOLD, W.; (1975 a) MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.; HESS, G.; KNOLLE, J.

The diagnostic significance of intrahepatocellular hepatitis-B-surface-antigen (HBsAg), hepatitis-B-core-antigen (HBcAg) and IgG for the classification of inflammatory liver diseases.

Klin. Wschr. 53; 1069-1074; 1975

ARNOLD, W.; (1975 b) MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.; HOPF, U.; KORDBARLAG, C.

Untersuchungen zur Hepatitis B-Antigen (HB-Ag)-Fixation an peripheren Lymphozyten und isolierten Leberzellen bei Patienten mit entzündlichen Lebererkrankungen.

Klin. Wschr. 53; 231-235; 1975

ARNOLD, W.; NIELSEN, J.O.; HARDT, F.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Localisation of e-antigen in nuclei of hepatocytes in HBs-Ag-positive liver diseases.

J. Brit. Soc. Gastroent. - GUT 18; 994-996; 1977

ARNOLD, W.; (1976 a) NIELSEN, J.O.; HESS, G.; KNOLLE, J.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Correlation of the e antigen-antibody sytem with intrahepatocellular HBcAg and HBsAg in HBsAg-positive acute and chronic liver diseases and healthy HBsAg-carriers.

Digestion 14; 488; 1976

ARNOLD, W.; (1982 b) PORALLA, T.; DIENES, H.P.

L'epatite non-A, non-B nell'uomo : aspetti sierologici e morfologici.

Il Fegato 28; 165-184; 1982

ARNOLD, W.; (1983 in press) PORALLA, T.; DIENES, H.P.

Serological and morphological observations in human non-A, non-B hepatitis.

J. cell. Biol.; im Druck 1983

ARNOLD, W.; (1976 b) PURCELL, R.H.; HESS, G.; KNOLLE, J.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Anti-HBc-titers, DNA-polymerase and intrahepatocellular HBcAg in asymptomatic HBsAg-carriers.

Digestion 14; 459; 1976

ARNOLD, W.; (1979 b) REITER, H.J.; MARTINI, G.A.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Serological and immunhistological demonstration of non-A, non-B antigen and antibody.

14th Meeting European Association for the Study of the Liver, Düsseldorf; 1979

ARNOLD, W.; REITER, H.J.; MARTINI, G.A.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Solid phase radioimmunassay for the determination of non-A, non-B antigen and antibody.

Gastroenterology 79; 1098; 1980

AVRAM, M.M.; FEINFELD, D.A.; GAN, A.C.

Non-A, non-B hepatitis: a new syndrom in uraemic patients.

Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass. 16; 141-147; 1979

BAUMANN, W.; ARNOLD, W.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Membran-fixiertes IgG, HBsAg- und HBcAg-Nachweis an isolierten Hepatozyten und Leberkryostatschnitten bei Kindern mit chronisch entzündlichen Lebererkrankungen.

Mschr. Kinderheilk. 124; 487-488; 1976

BERG, P.A.; STROMP, R.; EWERS, C.; SCHMEISSER, W.; DÖLLE, W.; FLEHMIG,B.

Epidemiologie und Klinik der Non-A-non-B-Hepatitis.

Dtsch. med. Wschr. 105, Heft 21; 751-755; 1980

BRYAN, J.A.

Viral hepatitis : I Clinical and laboratory aspects and epidemiology. II Prevention and control.

Postgrad. Med. 68, Nr. 5; 66-86; 1980

BRYNGER, H.; BRUNNER, F.P.; CHANTLER, C.; DONCKERWOLCKE, R.A.; JACOBS, C.; KRAMER, P.; SELWOOD, N.H.; WING, A.J.

Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, X, 1979.

Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass. 17; 1980

BÜHLER, G.; MUSTERLE, W.; KELLER, F.

Non-A-Non-B-Hepatitis-Endemie in einer Dialyseabteilung.

Therapiewoche 30; 5711-5716; 1980

BUYNAK, E.B.; ROEHM, R.R.; TYTELL, A.A.; BERTLAND, A.U.; LAMPSON, G.P.; HILLEMAN, M.R.

Vaccine against human hepatitis B.

J. Am. Med. Ass. 235; 2832-2834; 1976

CONRAD, M.E.; KNODELL, R.G.; BRADLEY, E.L.; FLANNERY, E.P.; GINSBERG, A.L.

Risk factors in transmission of non-A, non-B posttransfusion hepatitis : The role of hepatitis B antibody in donor blood.

Transfusion 17, Nr. 6; 579-584; 1977

COREY, L.; STAMM, W.E.; FEORINO, P.M.; BRYAN, J.A.; WESELEY, S.; GREGG, M.B.; SOLANGI, K.

HBsAg-negative hepatitis in a hemodialysis unit. (relation to Epstein-Barr-Virus).

New Engl. J. Med. 293, Nr. 25; 1273-1278; 1975

COURSAGET, P.; MAUPAS, Ph.; DUBOIS, F.; DRUCKER, J.; GOUDEAU, A.

Hepatitis non A-non B chez six malades hémodialyses.

Nouv. press méd. 7, Nr. 39; 3315-3319; 1978

COURSAGET, P.; MAUPAS, Ph.; LEVIN, P.; BARIN, F.

Virus like particles associated with non-A, non-B hepatitis.

Lancet II; 92; 1979

CROSNIER, J.; JUNGERS, P.; COUROUCE, A.-M.; LAPLANCHE, A.; BENHAMOU, E.; DEGOS, E.; LACOUR, B.

Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in french hemodialysis units : I Medical staff.

Lancet I; 455-459; 1981

CROSNIER,J.; JUNGERS, P.; COUROUCE, A.-M.; LAPLANCHE, A.; BENHAMOU, E.; DEGOS, E.; LACOUR, B.

Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in french hemodialysis units : II Hemodialysis patients.

Lancet I; 797-800; 1981

DEANE, N.; CHALMERS, T.C.

Hepatitis and hemodialysis revisited.

J. Am. Med. Ass. 245; 171-172; 1981

DEINHARDT, F.

Hepatitis in primates.

Adv. Virus Res. 20; 113; 1976

DEINHARDT, F.

Aktuelle Hepatitis -Virologie.

Klinikarzt 8; 281-292; 1979

DEINHARDT, F.; FRÖSNER, G.G.

Hepatitis A-Erreger, Infektionsverlauf, experimentelle Systeme.

Bundesgesundheitsblatt 21; 266; 1978

DESMYTER, J.; BRADBURNE, A.F.; VERMYLEN, C.; DANEELS, R.; BOELAERT, J.

Hepatitis B immunoglobulin in prevention of HBs antigenaemia in hemodialysis patients.

Lancet II; 377; 1975

DIENSTAG, J.L.; ALAAMA, A.; MOSLEY, J.W.; REDEKER, A.G.; PURCELL, R.H.
(1977 a)

Etiologie of sporadic hepatitis B surface antigen-negative hepatitis.

Ann. Int. Med. 87, Nr. 1; 1-6; 1977

DIENSTAG, J.L.; BHAN, A.K.; ALTER, H.J.; FEINSTONE, S.M.; PURCELL, R.H.

Circulating immune complexes in non-A, non-B hepatitis (possible masking of viral antigens).

Lancet I; 1265-1267; 1979

DIENSTAG, J.L.; FEINSTONE, S.M.; PURCELL, R.H.; WONG, D.C.; (1977 b) ALTER, H.J.; HOLLAND, P.V.

Non-A, non-B post transfusion hepatitis.

Lancet I; 560-562; 1977

DIENSTAG, J.L.; KROTOSKI, W.A.; PURCELL, R.H.; GLEW, R.H.; NEVA, F.A.

Non-A, non-B hepatitis in prison volunteers involved in malarial transmission by blood inoculation.

Gastroenterology 75, Nr. 5; 960; 1978

DOBBELSTEIN, H.

Immunmechanismen bei Urämie.

Klin. Wschr. 53; 461; 1975

DUERMEYER, W.

Elisa for the detection of non-A, non-B antigen and antibody.

in: Szmuness, W.; Alter, H.J.; Maynard, J.E.
Viral Hepatitis 1981
Proceedings of the 1981 International Symposium on Viral Hepatitis
Franklin Institute Press, Philadelphia; 1982

FEINSTONE, S.M.; KAPIKIAN, A.Z.; PURCELL, R.H.; ALTER, H.J.; HOLLAND, P.V.

Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B.

New Engl. J. Med. 292; 767-770; 1975

FRÖSNER, G.G.

Nachweis von Hepatitis A-Antigen und -Antikörpern zur Diagnose der Hepatitis A-Infektion.

Münch. med. Wschr. 119; 825; 1977

FRÖSNER, G.G.; DEINHARDT, F.

Die Epidemiologie der Hepatitis A-Infektion.

Bundesgesundheitsblatt 21; 270; 1978

GAHL, G.M.; HESS, G.; ARNOLD, W.; GRAMS, G.

Hepatitis B-virus markers in 97 longterm hemodialysis patients.

Nephron 24; 58-63; 1979

GAHL, G.M.; VOGL, E.; KRAFT, D.; HESS, G.; ARNOLD, W.

Hepatitis B virus markers among family contacts and medical personnel of 239 hemodialysis patients.

Clin. Nephrol. 14, Nr. 1; 7-12; 1980

GALBRAITH, R.M.; DIENSTAG, J.L.; PURCELL, R.H.; GOWER, P.H.; ZUCKERMAN, A.J.; WILLIAMS, R.

Non-A, non-B hepatitis associated with chronic liver disease in a hemodialysis unit.

Lancet I; 951-953; 1979

GALBRAITH, R.M.; PORTMAN, B.; EDDLESTON, A.L.W.F.; WILLIAMS, R.

Chronic liver disease developing after outbreak of HBsAg-negative hepatitis in hemodialysis unit.

Lancet; 886-889; 1975

GMELIN, K.; v. EHRLICH, B.; KOMMERELL, B.; RITZ, E.; BOMMER,J.
Viral hepatitis A and B in hemodialysed patients.
Klin. Wschr. 58; 365-370; 1980

HESS, G.; (1979 a) ARNOLD, W.; KOESTERS, W.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.
Tests for dane particles in serum concentrates of HBsAg positive hemodialysis patients.
Clin. Nephrol. 11; 18; 1979

HESS, G.; (1977 b) ARNOLD, W.; SHIH, J.W.-K.; KAPLAN, P.M.; PURCELL, R.H.; GERIN, J.L.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.
Expression of hepatitis B virus-specific markers in asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers.
Infect. Immunity 17, Nr. 3; 550-554; 1977

HESS, G.; (1977 a) NIELSEN, J.O.; ARNOLD, W.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.
e-antigen-antibody-system and intrahepatocellular HBcAg and HBsAg in HBsAg-positive patients with inflammatory liver diseases and healthy HBsAg-carriers.
Scand. J. Gastroenterol. 12; 325-330; 1977

HOLLINGER, F.B.; GITNICK, G.L.; AACH, R.D.; SZMUNESS, W.; MOSLEY, J.W.; STEVENS, C.E.; PETERS, R.L.; WEINER, J.M.; WERCH, J.B.; LANDER, J.J.
Non-A, non-B hepatitis transmission in chimpanzees : A project of the transfusion-transmitted viruses study group.
Intervirology 10; 60; 1978

HOLLINGER, F.B.; MOSLEY, J.W.; SZMUNESS, W.; AACH, R.D.; PETERS, R.L.; STEVENS, C.E.

Transfusion-transmitted viruses study : Experimental evidence for two non-A, non-B hepatitis agents.

J. Infect. Dis. 142, Nr. 3; 400-407; 1980

HOOFNAGLE, J.H.; GERETY, R.J.; TABOR, E.; FEINSTONE, S.M.; BARKER, L.F.; PURCELL, R.H.

Transmission of non-A, non-B hepatitis.

Ann. Intern. Med. 87; 14-20; 1977

HOOFNAGLE, J.H.; SEEFF, L.B.; BALES, Z.B.; ZIMMERMAN, H.J. and the Veterans Administration Hepatitis Cooperative Study Group

Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen.

New Engl. J. Med. 298; 1379; 1978

HOPF, U.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.; ARNOLD, W.

Detection of a liver-membrane autoantibody in HBsAg-negative chronic active hepatitis.

New Engl. J. Med. 294; 578-582; 1976

IWARSON, S.; LINDBERG, J.; LUNDIN, P.

Progression of hepatitis non-A, non-B to chronic active hepatitis.

J. Clin. Pathol. 32; 351-355; 1979

JACOBS, C.; BRUNNER, F.P.; CHANTERL, C.; DONCKERWOLCKE, R.A.; GURLAND, H.J.; HATHWAY, R.A.; SELWOOD, N.H.; WING, A.J.

Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe VII, 1976.

Proc. Europ. Dialys. Transpl. Ass. 13; 1; 1977

JUNGE, U.

Hepatitis auf Dialysestationen.

Münch. med. Wschr. 118; 675; 1976

KABIRI, M.; TABOR, E.; GERETY, R.J.

Antigen-antibody system associated with non-A, non-B hepatitis detected by indirect immunofluorescence.

Lancet II; 221-224; 1979

KABOTH, U.; MIETZSCH, G.

Australia (SH)-Antigen-Nachweis in Peritonealdialysaten.

Dtsch. med. Wschr. 18; 707-708; 1971

KAPLAN, P.M.; GERIN, J.L.; ALTER, H.J.

Hepatitis specific DNA polymerase.

Nature (Lon.) 249; 762; 1974

KAPLAN, P.M.; GREENMAN, R.L.; GERIN, J.L.; PURCELL, R.H.; ROBINSON, W.S.

DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen.

J. Virol. 12; 995-1005; 1973

KATCHAKI, J.N.; SIEM, T.H.; BROUWER, R.

Post-transfusion non-A, non-B hepatitis in the Netherlands.

Brit. Med. J. 282; 107-108; 1981

KNODELL, R.G.; CONRAD, M.E.; ISHAK, K.G.

Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B posttransfusion hepatitis.

Gastroenterology 72; 902-909; 1977

KNOLLE, J.; BORN, M.; HESS, G.; KLINGE, O.; ARNOLD, W.; BITZ, H.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.

Die Charakterisierung des klinisch gesunden Hepatitis-B-Antigen (HBsAg)-Trägers.

Klin. Wschr. 54; 567-578; 1976

KORETZ, R.L.; STONE, O.; GITNICK, G.L.

The long-term course of non-A, non-B post-transfusion hepatitis.

Gastroenterology 79; 893-898; 1980

LEHMANN, H. ; SCHLAAK, M.

Die serologische Klassifizierung der Posttransfusionshepatitis.

Immunität und Infektion 7; 187-195; 1979

LOCARNINI, S.A.; FERRIS, A.A.; LEHMANN, N.J.; GUST, I.D.

The antibody response following hepatitis A infection.

Intervirology 8; 309; 1977

LOCARNINI, S.A.; GUST, I.D.; FERRIS, A.A.; STOTT, A.C.; WONG, M.L.

A prospective study of acute viral hepatitis with particular reference to hepatitis A.

Bull. Wld. Hlth. Org. 54; 199-206; 1976

MADL, W.; SCHMIDT, P.; KOTZAUREK, R.; HONETZ, N.

Lymphozytenstimulierbarkeit bei chronisch intermittierender Hämodialyse.

Wien. klin. Wschr. 49; 893; 1971

MARMION, B.P.; TONKIN, R.W.

Control of hepatitis in dialysis units.

Brit. Med. Bull. 28; 169; 1972

MEYERS, J.D.; DIENSTAG, J.L.; PURCELL, R.H.; THOMAS, E.D.; HOLMES, K.K.

Parenterally transmitted non-A, non-B hepatitis.

Ann. Intern. Med. 87; 57-59; 1977

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.; ARNOLD, W.

Klinische Bedeutung des Hepatitis-B-Antigens.

Immunität und Infektion 3, Nr. 4; 188-198; 1975

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.; ARNOLD, W.
(1976 b)

in: Vorlaender, K.-O.
Praxis der Immunologie, 3.4.2 Leber
Thieme-Verlag; 1976

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.; ARNOLD, W.; HÜTTEROTH, T.H.

Immunologische Aspekte zur Virushepatitis.

Internist 18; 201; 1977

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.; ARNOLD, W.; KNOLLE, J.; HESS, G. (1976 a)

Immunreaktionen gegenüber HBsAg, HBcAg und e-Antigen bei akuter Virushepatitis sowie lebergesunden und leberkranken HBsAg-Trägern.

Z. Gastroenterol. 14, Heft 3; 365-377; 1976

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.; HÜTTEROTH, T.H.; ARNOLD, W.; HOPF, U.

Immunologic liver injury : the role of hepatitis B viral antigens and liver membrane antigens as targets.

Proc. Liv. Dis. VI; 407-423; 1979

MILLER, D.J.; WILLIAMS, A.E.; Le BOUVIER, G.L.; DWYER, J.M.; GRANT, J.; KLATSKIN, G.

Hepatitis B in hemodialysis patients : significance of HBeAg.

Gastroenterology 74, Nr. 6; 1208-1213; 1978

MOSLEY, J.W.

Hepatitis types B and non-B : Epidemiologic background.

J. Amer. Med. Ass. 233, Nr. 9; 967-969; 1975

MOSLEY, J.W.; REDEKER, A.G.; FEINSTONE, S.M.; PURCELL, R.H.

Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis.

New Engl. J. Med. 296, Nr. 2; 75-78; 1977

MÜLLER, R.; WILLERS, H.; FREISE, J.; HÖPKEN, W.

Wie häufig ist eine chronische Hepatitis als Folge der akuten Virushepatitis A und der Hepatitis non-A, non-B?

Z. Gastroenterol. 12; 760; 1978

NIERMEIJER, P.; GIPS, C.H.; HOUTHOFF, H.J.; van der WAART, M.

Hepatits B antigen and antibodies in chronic hepatitis.

New Engl. J. Med. 304, Nr. 5; 269; 1979

NORDENFELT, E.; ANDREN-SANDBERG, M.

Dane particle-associated DNA poymerase and e antigen : Relation to chronic hepatitis among carriers of hepatitis B surface antigen.

J. Infect. Dis. 134, Nr. 1; 85-88; 1976

NORDENFELT, E.; KJELLEN,L.

Dane particles, DNA polymerase and e antigen in two different categories of hepatitis B antigen carriers.

Intervirology 5; 225-232; 1975

NORDENFELT, E.; LINDHOLM, T.; DAHLQUIST, E.

A hepatitis epidemic in a dialysis unit : occurence and persistence of Australia antigens among patients and staff.

Acta pathol.microbiol. scand. 78; 692; 1970

OKADA, K.; KAMIYAMA, I.; INOMATA, M.; IMAI, M.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M.

E antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants.

New Engl. J. Med. 294, Nr. 14; 746-749; 1976

PATTISON, C.P.; MAYNARD, J.E.; BERQUIST, K.R.; WEBSTER, H.M.

Serological and epidemiological studies of hepatitis B in hemodialysis units.

Lancet II; 172; 1973

PRINCE, A.M.; BROTMAN, B.; von den ENDE, M.C.; RICHARDSON, L.; KELLNER, A.

Non-A, non-B hepatitis : identification of a virus specific antigen and antibody. A preliminary report.

in: Vyas, G.N.; Cohen, S.N.; Schmid, R.
Proceedings of Viral Hepatitis II
Franklin Institute Press, Philadelphia; 419-421; 1978

PRINCE, A.M.; BROTMAN, B.; GRADY, G.F.; KUHNS, W.J.; HAZZI, C.; LEVINE, R.N.; MILLIAN, S.J.

Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus.

Lancet II; 241-246; 1974

PRINCE, A.M.; SZMUNESS, W.; MANN, M.K.; VYAS, G.N.; GRADY, G.F.; SHAPIRO, F.L.; SUKI, W.N.; FRIEDMAN, E.A.; STENZEL, K.H.

Hepatitis B 'immune' globulin : effectiveness in prevention of dialysis-associated hepatitis.

New Engl. J. Med. 293; 1063-1067; 1975

PURCELL, R.H.; WALSH, J.H.; HOLLAND, P.V.; MORROW, A.G.; WOOD, S.; CHANOCK, R.M.

Seroepidemiological studies of transfusion-associated hepatitis.

J. Infect. Dis. 123, Nr. 4; 406-413; 1971

RAKELA, J.; REDEKER, A.G.

Chronic liver disease after acute non-A, non-B viral hepatitis.

Gastroenterology 77; 1200-1202; 1979

RASHID, A.; SENGAR, D.; Mc LEISH, W.; SUTHERLAND, M.; HARRIS, J.; COUTURE, R.

The effect of host immunity and hepatitis B antigen (HBsAg) infection in hemodialysis patients.

Trans. Am. Soc. artif. internal. Organs 21; 483-486; 1975

REIS, H.E.; CREMER, W.; HEIMSOTH, V.H.; GRAFFE-ACHELIS, C.; WETTER, O.

Weitere Untersuchungen zum zellulären Immunmangel bei Patienten unter chronisch intermittierender Hämodialyse.

Klin. Wschr. 53; 467-472; 1975

SCHEURLEN, P.G.; BAAKE, M.; FREY, N.; MOERS, P.; SIEBERTH, G.

Über Immuninsuffizienz bei chronischen, urämischen Nierenerkrankungen.

Dtsch. med. Wschr. 1; 17; 1969

SCHMIDT, P.

Spezielle Infektionsprobleme während Dialysebehandlung.

Intensivmed. 14; 180-186; 1977

SENGAR, D.P.S.

In vitro cellular immunity and in vivo delayed hypersensitivity in uraemic patients maintained on hemodialysis.

Int. Arch. Allergy 47; 829; 1974

SHALDON, S.; CHEVALLIER, M.; MARAONI,M.; MION, C.

Dialysis associated auto-antibodies .

Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass. 12; 339-347; 1976

SHIMIZU, Y.K.; FEINSTONE, S.M.; PURCELL, R.H.

Non-A, non-B hepatitis: Ultrastructural evidence for two agents in experimentally infected chimpanzees.

Science 205; 197-200; 1979

SHIRACHI, R.; SHIRAISHI, J.; TATEDA, A.; KIKUCHI, K.; ISHIDA, N.

Hepatitis 'C' antigen in non-A, non-B posttransfusion hepatitis.

Lancet II; 853-856; 1978

SIEGL, G.; FRÖSNER, G.G.

Characterization and classification of virus particles associated with hepatitis A.
I Size, density and sedimentation.
II Type and configuration of nucleic acid.

J. Virol. 26; 40-48; 1978

SNYDMAN, D.R.; BRYAN, J.A.; HANSON, B.

Hemodialysis associated hepatitis in the United States 1972.

J. Infect. Dis. 132; 109; 1975

STEVENS, C.E.; SZMUNESS, W.; GOODMAN, A.I.; WESELEY, S.A.; FOTINO, M.

Hepatitis B vaccine : immune responses in hemodialysis patients.

Lancet II; 1211-1213; 1980

STIMMEL, B.; VERNACE, S.; SCHAFFNER, F.

Hepatitis B surface antigen and antibody.

J. Amer. Med. Ass. 234, Nr. 11; 1135-1138; 1975

SUGG, U.; SCHUNTER, F.; SCHNAIDT, M.; SCHNEIDER, W.

Häufigkeit der Posttransfusionshepatitis Typ Non-A, non-B in Tübingen.

Blut 40; 373; 1980

SUMMERS, J.; O'CONNEL, A.; MILLMAN, I.

Genome of hepatitis B virus : restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from dane particles.

Proc. natn. Acad. Sci. USA 72, Nr. 11; 4597-4601; 1975

SZMUNESS, W.; DIENSTAG, J.L.; PURCELL, R.H.; PRINCE, A.M.; STEVENS, C.E.; LEVINE, R.W.

Hepatitis type A and hemodialysis.

Ann. Intern. Med. 87, Nr. 1; 8-12; 1977

SZMUNESS, W.; PRINCE, A.M.; GRADY, G.F.; MANN, M.K.; LEVINE, R.W.; FRIEDMAN, E.A.; JACOBS, M.J.; JOSEPHSON, A.; RIBOT, S.; SHAPIRO, F.L.; STENZEL, K.H.; SUKI, W.N.; VYAS, G.

Hepatitis B infection : A point prevalence study in 15 US hemodialysis centers.

J. Amer. Med. Ass. 227; 901; 1974

SZMUNESS, W.; STEVENS, C.E.; OLESZKO, W.R.; GOODMAN, A.

Passive-active immunisation against hepatitis B : Immunogenicity studies in adult Americans.

Lancet I; 575-577; 1981

TABOR, E.; GERETY, R.J.; DRUCKER, J.A.; SEEFF, L.B.; HOOFNAGLE, J.H.; JACKSON, D.R.; APRIL, M.; BARKER, L.F.; PINEDA-TAMONDONG, G.

Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee.

Lancet I; 463-466; 1978

TABOR, E.; MITCHELL, F.D.; GOUDEAU, A.M.; GERETY, R.J.

Detection of an antigen- antibody system in serum associated with human non-A, non-B hepatitis.

J. Med. Virol. 4; 161-169; 1979

TACHIBANA, A.C.; BABA, K.; FUKUDA, M.; IMAI, M.;
MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M.

High prevalence of e antigen among healthy blood donors carrying hepatitis B surface antigen in Japan.

Vox Sang. 32; 296-299; 1977

TAKAHASHI, K.; AKAHANE, Y.; GOTANDA, T.; MISHIRO, T.; IMAI, M.;
MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M.

Demonstration of hepatitis B e antigen in the core of Dane particles.

J. Immunol. 122; 275-279; 1979

TATEDA, A.; KIKUCHI, K.; NUMAZAKI, Y.; SHIRACHI, R.;
ISHIDA, N.

Non-B hepatitis in Japanese recipients of blood transfusions : Clinical and serologic studies after the introduction of laboratory screening of donor blood for hepatitis B surface antigen.

J. Infect. Dis. 139, Nr. 5; 511-518; 1979

THIELER, H.;

Hepatitis-Prophylaxe in Dialysezentren.
Ein Katalog von Empfehlungen und Hinweisen.
I. Mitteilung.

Z. ges. inn. Med. 34; 173-176; 1979

THIELER, H.; SCHMIDT, U.

Hepatitis-Prophylaxe in Dialysezentren.
Ein Katalog von Empfehlungen und Hinweisen.
III. Mitteilung.

Z. ges. inn. Med. 34; 364-368; 1979

THOMSSEN, R.; GERLICH, W.; STAMM, B.

Hepatitis B : Erreger und Infektionsverlauf unter Berücksichtigung vorläufiger Ergebnisse einer Gemeinschaftsstudie.

Bundesgesundheitsblatt 21; 337; 1978

TREPO, C.; VITVITSKI, L.; HANTZ, O.; CHEVALLIER, P.; GRIMAUD, J.; PICHOUD, C.; SEPETJAN, M.

Idendification and detection of virus specific core and e Ag / Ab systems cross reacting with those of hepatitis B in non-A, non-B hepatits (NANBH).

Gastroenterology 79; 1060; 1980

VILLAREJOS, V.M.; VISONA, K.A.; EDUARTE, A.C.A.; PROVOST, P.J.; HILLEMAN, M.R.

Evidence for viral hepatitis other than type A or type B among persons in Costa Rica.

New Engl. J. Med. 292; 1350-1352; 1975

VITVITSKI, L.; TREPO, C.; PRINCE, A.M.; BROTMAN, B.

Detection of virus-associated antigen in serum and liver of patients with non-A, non-B hepatitis.

Lancet II; 1263-1267; 1979

VYAS, G.N.; PERKINS, H.A.

Non-B post-transfusion hepatitis associated with hepatitis B core antibodies in donor blood.

New Engl. J. Med. 306, Nr.12; 749-7501; 1982

WYKE, R.J.; TSIQUAYE, K.N.; THORNTON, A.; WHITE, Y.; PORTMAN, B.; DAS, P.K.; ZUCKERMAN, A.J.; WILLIAMS, R.

Transmission of non-A, non-B hepatitis to chimpanzees by factor-IX concentrates after fatal complications in patients with chronic liver disease.

Lancet I; 520-524; 1979

ZACHOVAL, R.; DEINHARDT, F.; ROGGENDORF, M.; FRÖSNER, G.G.

Virologische Grundlagen und Diagnostik der Virushepatitiden.

Dtsch. Ärzteblatt (B) 79, Nr. 50; 21-30; 1982

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. A R N O L D , der mir das Thema dieser Arbeit überließ und ihre Durchführung immer sehr hilfreich betreute.

Herrn Prof. Dr. G.M. G A H L danke ich besonders für seine Ratschläge, Betreuung und ständige Hilfsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. M. K E S S E L , Herrn Prof. Dr. G.M. G A H L , Herrn Prof. Dr. K. S C H Ä F E R und Herrn Dr. D. K R A F T danke ich dafür, daß sie mir die Möglichkeit gaben, innerhalb der durch sie betreuten Dialyseeinheiten Untersuchungen durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. K.-O. H A B E R M E H L danke ich für die Unterstützung bei einem Teil der virologischen Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. Dr. K.H. M E Y E R ZUM B Ü S C H E N - F E L D E danke ich für die Möglichkeit, daß ich in seinem immunologisch-serologischen Labor die Laboruntersuchungen durchführen und die Hilfe seiner dort tätigen Medizinisch-Technischen Assistentinnen in Anspruch nehmen konnte.

Frau E. F R E R I C K danke ich für ihre ausgezeichnete medizinisch-technische Hilfe.

LEBENSLAUF

Am 3. September 1956 wurde ich, Maria-Christina Schuricke, geb. Schmidt, als erstes Kind des Arztes Dr. Heinz-Günter Schmidt und der Medizinstudentin Juana Catalina Schmidt, geb. Rath, in Berlin-Wilmersdorf geboren.

Nach dem Besuch der Steuben-Grundschule in Berlin-Charlottenburg wechselte ich zur Erich-Hoepner-Oberschule (Gymnasium) in Berlin-Charlottenburg.
Dort erwarb ich am 18. Juni 1975 die Allgemeine Hochschulreife (Abitur).

Nach einer einjährigen Ausbildung als Arzthelferin am Diagnostischen Zentrum Berlin legte ich am 23. September 1976 vor der Ärztekammer Berlin die Prüfung als Arzthelferin ab. Nach einer einmonatigen Tätigkeit in diesem Beruf nahm ich im Wintersemester 1976 das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin auf. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im August 1978, den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im August 1979, den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im August 1981 und den dritten Abschnitt im Oktober 1982.

Am 29. Oktober 1982 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Seit Januar 1983 arbeite ich als Ärztin (wissenschaftliche Mitarbeiterin) in der Abteilung für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde am Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin; Leitung : Prof. Dr. E. Kastenbauer.

Seit April 1984 bin ich mit dem Opernsänger Götz Schuricke verheiratet.

Im November 1979 begann ich meine Doktorarbeit unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Wolfgang ARNOLD im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen